

QUID NOVI?

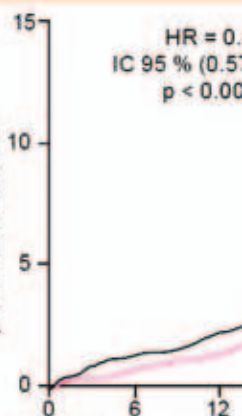
Es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica
Año 8, Vol. 8, N° 1

CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE DIABETES

Nueva Orleans 2016

HR = 0.5
IC 95 % (0.5, 0.6)
p < 0.001

Porcentaje de pacientes que presentan el cuadro



Cantidad de pacientes

Empaglifozina	4687	4651	4608
Placebo	2333	2303	2280

Curva de Kaplan-Meier. HR: tasa



Diabesil[®] AP

Metformina 500 - 850 - 1000 mg

LA LINEA MÁS COMPLETA DE METFORMINAS AP



Envases conteniendo
30, 60 y 100 comprimidos



**GADOR EN
DIABETES**

Gador 
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>

Congreso de la Asociación Americana de Diabetes Nueva Orleans, 2016



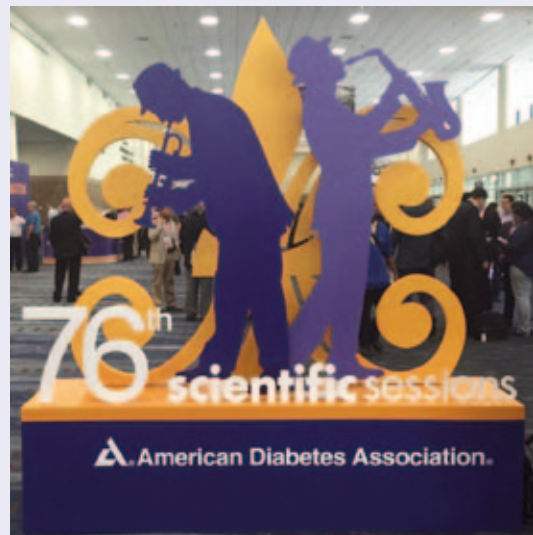
Dra. Carla Musso
Médica endocrinóloga del Servicio de Endocrinología y Metabolismo, de la Unidad Asistencial Dr. C. Milstein; Coordinadora de Diabetes de la Unidad Metabólica, Fundación Favalaro; Coordinadora del Comité de Diabetes y Obesidad, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD); Miembro Comisión Científica y Directiva SAD; Integrante del Departamento de Metabolismo de Hidratos de Carbono y Lípidos, Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.



Introducción

La ciudad elegida para este encuentro de la *American Diabetes Association* (ADA) fue Nueva Orleans, caracterizada, entre otras cosas, por el jazz, que suena en cada esquina, así como por sus bares típicos, donde antiguas bandas tocan las canciones solicitadas por los asistentes, con el orgullo de ser aplaudidas y ovacionadas. En el jazz de Nueva Orleans se detecta la influencia de la música antillana, afroamericana, francesa y estadounidense.

Nueva Orleans, fundada en 1717 por colonos franceses y elegida por ser la planicie del delta del Misisipi, a fin de crear una ruta comercial, es hoy el puerto más importante del estado de Alabama. Son muchas las atracciones turísticas que esta ciudad ofrece, desde el barrio francés, de renombre mundial, y la vida nocturna de *Bourbon Street*, hasta la avenida *St. Charles*, sede de las Universidades de Tulane y Loyola, o el



American Diabetes Association



Edificio típico de la ciudad

histórico *Hotel Pontchartrain* y las mansiones del siglo XIX. Es una ciudad que fue azotada por huracanes, el más destructivo de ellos fue el Katrina, en 2005, que provocó la destrucción de gran parte de la ciudad, actualmente reconstruida. La catástrofe afectó especialmente a la población afroamericana, que habita en las zonas más humildes y también más vulnerables.

Este año, el Congreso Americano de Diabetes sorprendió a miles de profesionales de la salud con los resultados de estudios y con nuevas asociaciones de insulinas, de anti-diabéticos, tanto orales como inyectables, en un esfuerzo por encontrar mejores alternativas de tratamiento para esta enfermedad, que continúa en crecimiento (Figura 1).

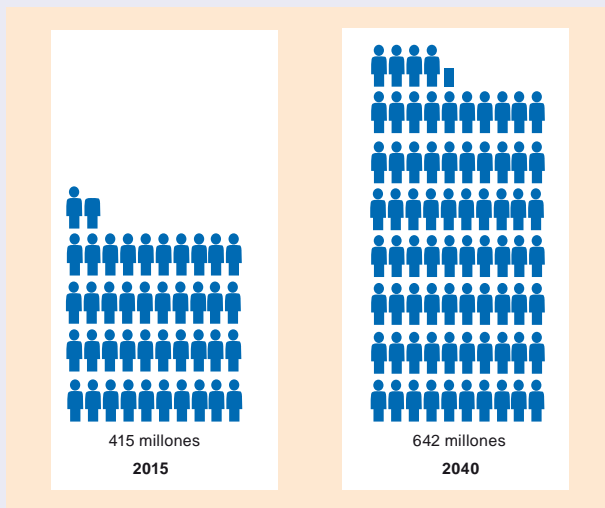


Figura 1. Proyección de cantidad de personas afectadas al 2040. Cifras presentadas en las Sesiones Científicas de la Asociación Americana de Diabetes, junio de 2016, Nueva Orleans, Estados Unidos.

El estudio esperado por todos fue el LEADER (*Liraglutide Effects and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*), que nos ofrece la posibilidad de mejorar el riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos, además de controlar los niveles de glucemia, con liraglutida, un agonista de GLP-1.

El Dr. Desmond Schatz, presidente de la ADA, se refirió a la diabetes como la epidemia invisible del siglo XXI, y mencionó la necesidad del compromiso para profundizar la investigación de la enfermedad, mejorar la cobertura de la medicación por el sistema de salud y terminar con la estigmatización de los pacientes que la sufren. Mostró especial preocupación por el bajo porcentaje de pacientes que logran el objetivo de control de la diabetes, así también de los niveles de colesterol y de presión arterial; datos recientes demuestran que muere un paciente con diabetes cada 6 segundos. Asimismo, el Dr. Schatz puso especial énfasis en encontrar la cura de la diabetes y de darle la característica de urgencia, así como se hizo con el sida o el cáncer. Nos invitó a preguntarnos al final de cada día qué hicimos por nuestros pacientes con diabetes y qué haremos al día siguiente para cambiar la realidad de las personas que viven con diabetes, enfermedad que no da descanso ni vacaciones.

Novedades del congreso

Como es habitual, el programa del congreso consiste en ocho áreas que abarcan temas clínicos y básicos; razón por la que todos los profesionales de la salud con especial interés en la diabetes encuentran simposios y conferencias de acuerdo con el área en la que se desempeñan.

Es interesante asistir a las presentaciones orales o pósteres, donde se abordan temas originales, nuevos desarrollos de fármacos o proyectos de investigación en áreas nuevas. El domingo, la cita imperdible fue la conferencia del presidente de ADA, Dr. Desmond Schatz, quien con mucha pasión y preocupación nos invitó a poner a la diabetes en la lista de



Una multitud escucha atentamente al Dr. Schatz.

temas urgentes por resolver, como se mencionó anteriormente, y la *Banting Lecture*.

Esta última implica un premio a la trayectoria y al desempeño académico, que este año le fue otorgado a la Dra. Barbara Kahn, quien ha dedicado su vida a dilucidar el papel del tejido adiposo en la regulación del metabolismo. Según ella misma expresó, sus casi cincuenta años viviendo con diabetes tipo 1 han sido el motor para involucrarse en estos temas, para encontrar respuestas a su enfermedad.

El lema *Stop Diabetes* forma parte de un movimiento de concientización para intentar detener la expansión de la diabetes.

El objetivo es movilizar a la población general, voluntarios, donantes, corporaciones y a profesionales de la salud, para involucrarlos en la difusión de hábitos de vida saludables y en la recolección de fondos para educación e investigación en diabetes. Se sugiere a todos los que quieren solidarizarse con esta causa que el día domingo, en el contexto del Congreso, se vistan con algo rojo, color que identifica a la causa.



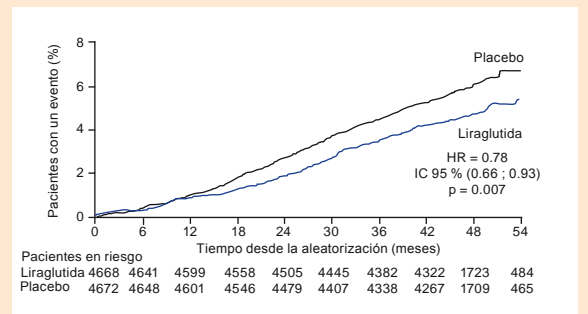


Unidad temática I: Ensayos clínicos y *Banting Lecture*

La Dra. Barbara Kahn fue la ganadora de la medalla *Banting*, la máxima distinción que se entrega en el contexto de este congreso. Su trabajo está basado en las múltiples funciones e interacciones del tejido adiposo. En los años noventa, su interés se centraba en estudiar los efectos de los transportadores de glucosa, GLUT-4, cuya expresión estaba reducida en el tejido adiposo de las personas diabéticas y obesas, pero no en el músculo. Esta reducción de GLUT-4 es un predictor temprano de diabetes. Parte de la explicación se basa en el hecho de que la concentración de proteína ligadora de retinol-4 (*retinol binding protein 4* [RBP4]) se halla elevada en las personas con resistencia a la insulina, y se correlaciona positivamente con los componentes del síndrome metabólico. Por otra parte, se observó que la síntesis de los ácidos grasos libres o la lipogénesis *de novo*, incrementaba el transporte de glucosa en el tejido adiposo y generaba *fatty acid esters of hydroxy fatty acids* (FAHFA), lo cual mejoraba la tolerancia a la glucosa. Dado que estos mecanismos están regulados por enzimas, éstas podrían ser un objetivo terapéutico para el tratamiento de la diabetes.

Estudio LEADER. Los resultados de este estudio fueron los más esperados, y miles los interesados en escucharlos. Tal como había trascendido, fueron alentadores para los que trabajamos en el área de diabetes. El objetivo fue evaluar el efecto cardiovascular de la liraglutida, un agonista de GLP-1, ya que si bien era conocido y muy claro su efecto en el control de la glucemia y en el descenso de peso, no había hasta ahora un estudio diseñado con el objetivo de determinar su utilidad en el riesgo cardiovascular, tal como lo exige la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos desde 2008. Fueron incluidos 9340 pacientes, seguidos por un período medio de 3.8 años, con una concentración media de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) de 8.7% y una antigüedad de la diabetes de 13 años. Es importante destacar que este estudio fue conducido tanto por tiempo como por eventos, lo que implica que todos los participantes estuvieron expuestos a la droga o al placebo por al menos 3.5 años. Los resultados del estudio demostraron que la muerte por causa cardiovascular, el infarto agudo de miocardio no fatal y el accidente cardiovascular no fatal fueron significativamente más bajos en el grupo tratado con liraglutida que en el grupo que recibió placebo (*hazard ratio* [HR]: 0.87; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.78 a 0.97; $p < 0.001$ para no inferioridad, y $p = 0.01$ para superioridad). Esto no sólo implica que es un fármaco seguro, sino que disminuye el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes (Figura 2).

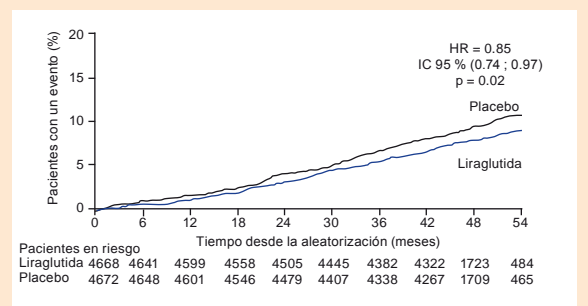
Asimismo, la mortalidad cardiovascular por todas las causas también fue significativamente menor en el grupo con liraglutida (HR: 0.78; IC 95%: 0.66 a 0.93; $p = 0.007$) (Figura 3). Cuando se evaluaron los efectos cardiovasculares ampliados, incluyendo revascularización e internación por angina inestable o insuficiencia cardíaca, también fueron significa-



La incidencia acumulada fue estimada con el método de Kaplan-Meier, y el *hazard ratio* con el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Los análisis de datos estaban truncados a los 54 meses, porque menos del 10% de los pacientes había estado en observación por más de 54 meses.
IC, intervalo de confianza; CV, cardiovascular; HR, *hazard ratio*.

Figura 2. Muerte CV.

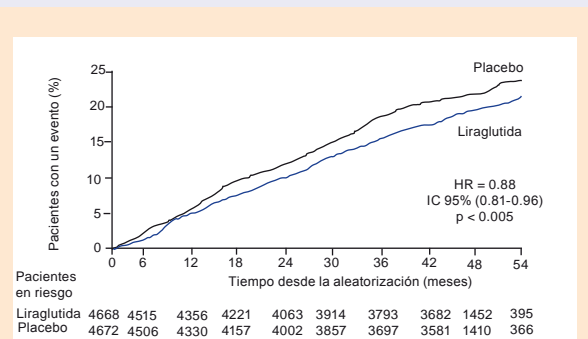
Fuente: Marso SP *et al.* *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, *N Engl J Med*, Jun 2016 [anticipo de publicación].



La incidencia acumulada fue estimada con el método de Kaplan-Meier, y el *hazard ratio* con el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Los análisis de datos estaban truncados a los 54 meses, porque menos del 10% de los pacientes había estado en observación por más de 54 meses.
IC, intervalo de confianza; HR, *hazard ratio*.

Figura 3. Muerte por todas las causas.

Fuente: Marso SP *et al.* *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, *N Engl J Med*, Jun 2016 [anticipo de publicación].



La incidencia acumulada fue estimada con el método de Kaplan-Meier, y el *hazard ratio* con el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Los análisis de datos estaban truncados a los 54 meses, porque menos del 10% de los pacientes había estado en observación por más de 54 meses.
IC, intervalo de confianza; HR, *hazard ratio*; EACM, evento adverso cardiovascular mayor.

Figura 4. EACM ampliado. Muerte CV, IAM no fatal, ACV no fatal, revascularización coronaria o internación por angina inestable o insuficiencia cardíaca.

Fuente: Marso SP *et al.* *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, *N Engl J Med*, Jun 2016 [anticipo de publicación].

tivamente mejores los resultados con liraglutida (Figura 4). El descenso de peso y el control de la glucemia también fueron significativamente mejores en el grupo tratado con liraglutida. Los efectos adversos que provocaron la inte-

rupción del tratamiento en algunos casos fueron episodios de molestias gastrointestinales, náuseas y vómitos. Los episodios de pancreatitis no fueron diferentes entre ambos grupos, como tampoco el cáncer de páncreas o el cáncer medular de tiroides. Por los resultados positivos del estudio LEADER, se puede afirmar que contamos con un antidiabético inyectable que, además de mejorar parámetros metabólicos, tiene un efecto positivo de protección cardiovascular.

EMPA-REG. Los resultados de este estudio con empagliflozina, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), fueron presentados en septiembre de 2015 en el Congreso Europeo de Diabetes, realizado en Estocolmo, pero las sesiones científicas ADA 2016 fueron otra buena oportunidad para mostrar los resultados alentadores; en este caso fue el Dr. Silvio Inzucchi quien los presentó. Destacó que es el primer antidiabético

queños aumentos tanto del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) como del asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc). Probablemente la sumatoria de los efectos beneficiosos sea lo que llevó a la disminución del riesgo cardiovascular. Con respecto a las infecciones genitales, que fueron mayores en el grupo tratado con empagliflozina, fueron fácilmente controlables.

Unidad temática II: Educación diabetológica, actividad física y nutrición

Fue interesante escuchar a la Dra. Margaret Powers, presidenta del área de Cuidado de la Salud y Educación de la ADA, mencionando los esfuerzos que se realizan desde esta asociación para que el gobierno estadounidense conozca las necesidades de las personas con diabetes. Su función es, justamente como ella misma lo mencionó, "hacer ruido" y llamar la atención de las autoridades para lograr implementar cambios y concientizar a la población acerca del crecimiento de la diabetes y de la obesidad. Agregó que el mayor presupuesto en diabetes se gasta en las hospitalizaciones debidas a las complicaciones de la enfermedad, y que la idea es poder modificar esta asignación de dinero y darle prioridad a la prevención. Contó su experiencia personal, al tener que enseñarle a su madre a inyectarse insulina, destacando la importancia del educador en diabetes en todos los equipos que cuidan la salud de personas con esta enfermedad, y destacó que en los Estados Unidos sólo el 7% de los pacientes reciben educación en el primer año de diagnóstico.

También destacó que estudios recientes demostraron que con educación se pueden lograr reducciones de los niveles de HbA_{1c} del 1.1% al 1.3%, y que el estudio Look AHEAD, informó un 8.7% de descenso de peso en los pacientes con educación para la diabetes, y que un 4.7% mantuvieron dicha pérdida a los 8 años de seguimiento. La Dra. Power finalizó su charla comentando que el impacto psicológico de recibir educación también es significativo, ya que puede reducir el estrés, mejorar la calidad de vida y aumentar la autoestima, razones importantes para que todos los pacientes la reciban.

También Sheri Colberg-Ochs, quien ganó un premio por su importante labor en la educación de personas con diabetes, mencionó que siendo ella diabética desde los 4 años, nunca dejó que la enfermedad la limitara. Tuvo tres hijos, dirigió un equipo de fútbol y obtuvo el certificado de buzo, deporte prohibido para diabéticos. A modo de broma dijo, que su única limitación fue no poder comer su cereal favorito en el desayuno por el alto porcentaje de azúcar que contiene. Ha escrito diez libros de actividad física, vida saludable y diabetes y cientos de artículos. Su consejo para cerrar la conferencia fue realizar 150 minutos semanales de actividad física, lo que no sólo es bueno en muchos casos para

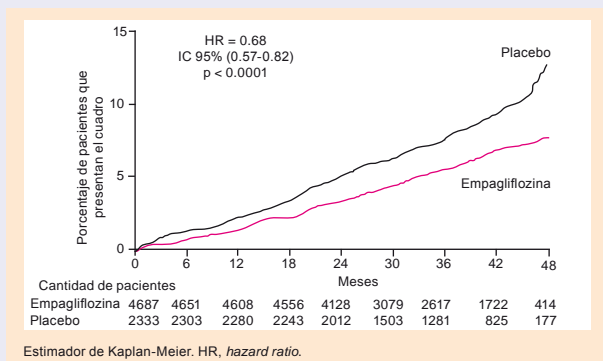


Figura 5. Mortalidad por todas las causas. Estudio EMPA-REG.

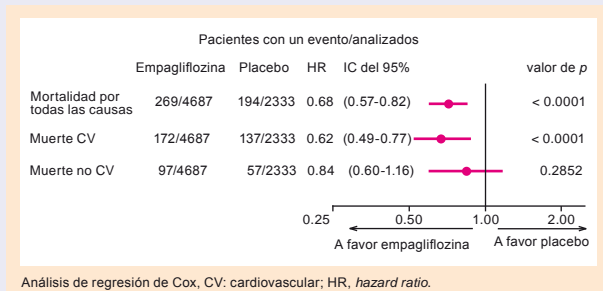


Figura 6. Mortalidad por todas las causas, muerte CV y muerte no CV. Fuente: Zinman B et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 373(22):2117-2128, Nov 2015.

que mostró beneficios cardiovasculares en la diabetes tipo 2. El estudio incluyó 7020 pacientes con diabetes tipo 2 de 42 países, quienes fueron tratados con 10 o 25 mg de empagliflozina o placebo, con un seguimiento de 3.1 años. Se halló una reducción del 38% en la mortalidad por causa cardiovascular, del 32% en la mortalidad por todas las causas, y la hospitalización por insuficiencia cardíaca se redujo en un 35% (Figuras 5 y 6).

La empagliflozina se asoció con una disminución de los valores de HbA_{1c} sin episodios de hipoglucemia, con disminuciones en el peso y la presión arterial, con pe-



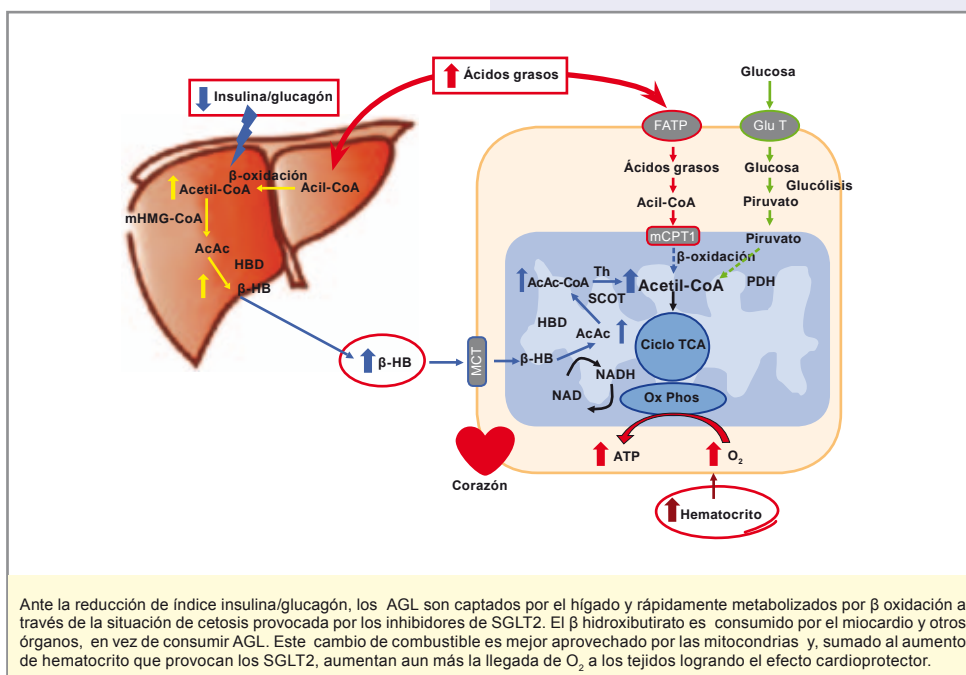
regular los niveles de glucemia, sino también para bajar el nivel de estrés. En lo que a nutrición se refiere, se dedicó un simposio a tratar la importancia del acceso a la comida saludable por parte de los grupos vulnerables, con menor poder adquisitivo, por la relevancia y el impacto que tiene la alimentación tanto en la diabetes como en la obesidad. El Dr. Berkowitz, clínico del Hospital de Massachusetts, explicó que la comida saludable es reemplazada por aquella rica en grasas, en carbohidratos refinados y bebidas azucaradas, claramente menos costosa, pero hipocalórica y escasa en fibras.

Todavía quedan más preguntas que respuestas en torno de este tema, una hipótesis es que la alteración que provoca la metformina en el metabolismo energético podría ser uno de los factores antineoplásicos. En cuanto a los beneficios cardiovasculares de la metformina, fueron demostrados por el estudio UKPDS, con 39% de reducción del infarto agudo de miocardio y 36% de la mortalidad por todas las causas, resultados presentados por el Dr. Rury Holman, profesor de la Universidad de Oxford y autor de este importante trabajo que marcó el control de la diabetes tipo 2. Mencionó que no hay una explicación para justificar esos resultados y que en esa rama del estudio había 753 pacientes. Probablemente en un futuro cercano los resultados del estudio GLINT nos darán una explicación.

Unidad temática III: Terapéutica

Metformina. A casi 100 años de su descubrimiento, es una de las drogas más utilizadas por los pacientes con diabetes y a la que se le encuentran más efectos beneficiosos a medida que pasa el tiempo, incluso se podría indicar a aquellos pacientes con un filtrado glomerular menor del que se fijaba como límite hasta ahora (por encima de 30 ml/min). El Dr. Bailey, del Reino Unido, destacó no sólo los beneficios de este fármaco sobre el control de la glucemia y la mejoría de la resistencia a la insulina a nivel hepático, sino también los últimos trabajos sobre su impacto en el cáncer. Esto se puso de manifiesto tanto en seres humanos como en animales de experimentación, en los que se vio el efecto protector de la metformina para algunos tipos de cáncer.

Inhibidores de cotransportadores de sodio-glucosa 2 (SGLT2). El Dr. Ferranini, profesor de la Universidad de Pisa, Italia, presentó una hipótesis para explicar la mejoría del riesgo cardiovascular de los pacientes tratados con empagliflozina. Esta se debería a un cambio de sustrato para la obtención de energía: al cambiar la glucosa por los ácidos grasos libres se estaría estimulando la lipólisis y generando cetosis. El producto final sería el beta hidroxibutirato, que podría ser utilizado eficientemente por el miocardio y por otros órganos. Debido a la reducción del índice insulina-glucagón, los ácidos grasos libres son captados por el hígado y metabolizados por beta oxidación. Debido a la cetosis persistente provocada por los inhibidores de SGLT2, el beta hidroxibutirato es consumido por el miocardio y otros órganos ante la falta de glucosa como sustrato. Este combusti-



FATP: Proteína transportadora de ácidos grasos; MCT: Triglicéridos de cadena media; Ciclo TCA: Ciclo del ácido tricarbóxico; AGL: ácidos grasos libres.

Figura 7. Protección CV del EMPA-REG: hipótesis de cambio de sustrato energético.

ble es aprovechado por las mitocondrias. Así también, los SGLT2, por hemoconcentración, aumentan el hematocrito y disminuyen la hipoxia tisular en estos pacientes, quienes obtienen energía de una forma más eficaz. Por dos mecanismos diferentes y que serían sinérgicos con los SGLT2, aumenta la llegada de oxígeno a los tejidos y se logra el efecto cardioprotector descrito en el estudio EMPA-REG (Figura 7).

Inhibidores de PCSK9. La aprobación por parte de la FDA de dos drogas de esta familia para el tratamiento de la dislipidemia, con un mecanismo diferente de las estatinas, más efectivas pero más caras que estas, generó cierta controversia. Han sido aprobadas para pacientes con hipercolesterolemia familiar o niveles de LDLc extremadamente elevados. El Dr. Horton, de la Universidad de Texas, uno de los responsables del descubrimiento de estas drogas, enfatizó que podrían ser utilizadas en los pacientes que no toleran las estatinas. El mecanismo de acción de los inhibidores de PCSK9 es bloquear la proteína que regula la vía del receptor de LDLc en el hígado, de esta manera impiden la degradación del receptor de LDLc y aumentan su vida media. De este modo se logra la unión de mayor porcentaje de LDLc y su concentración en la circulación disminuye. El Dr. Stein, director del Centro de Metabolismo de Cincinnati, agregó que son los únicos fármacos que tienen la capacidad de disminuir los niveles circulantes de lipoproteína (a) [Lp(a)]. Los dos PCSK9 aprobados, alirocumab y evolocumab, son inyectables, cada 2 o 4 semanas logran una disminución del LDLc del 60%, tienen muy buena tolerabilidad y presentan mínimas reacciones en el sitio de inyección. Las dos indicaciones para estas drogas son la hipercolesterolemia familiar y los pacientes de alto riesgo cardiovascular con niveles elevados de colesterol, que no responden a altas dosis de estatinas. Dado que el costo es de entre 8000 y 12 000 dólares anuales, las obras sociales estadounidenses se niegan a autorizarlas hasta tanto no tengan la seguridad de que los pacientes no han respondido a las distintas estatinas, en sus diferentes dosis.

Nuevas insulinas. Los avances realizados en las insulinas inteligentes, que responden a los niveles de glucosa, son prometedores, así lo expresó el Dr. Anderson, del Instituto de Tecnología de Massachusetts, quien también se refirió a las insulinas orales presentadas por el Dr. Sharma, de la India, que deben estar encapsuladas de forma tal de poder ser protegidas de la degradación enzimática y estimular su absorción a nivel intestinal.

También fueron presentados los análogos ultrarrápidos de la insulina, que, con una modificación en su estructura, demostraron provocar menos hipoglucemias que los análogos rápidos actuales; se mencionó la ventaja de poder implementarlos inmediatamente después de ingerir los alimentos, sobre todo en el caso de los niños, en quienes muchas veces es difícil realizar el conteo de hidratos de carbono, por no saber cuánto comerán de lo que se les presenta en el plato.

Unidad temática IV: Complicaciones crónicas

Hipoglucemia. La importancia de la hipoglucemia es tal que siempre se realiza un simposio donde se plantean sus riesgos y las estrategias para evitarla. En los adultos, la hipoglucemia se asocia con un elevado riesgo cardiovascular, mortalidad cardiovascular y aumento de la mortalidad por todas las causas. El Dr. Stephen Davis aconsejó tener especial cuidado cuando se trata de optimizar el control en los pacientes con glucemia muy elevada, para no provocar cambios drásticos que podrían provocar hipoglucemia, no sólo por los riesgos que esto implica, sino porque además empeora el cumplimiento terapéutico debido al miedo que provoca esa situación clínica.

La actividad física es una de las situaciones que con más frecuencia se asocia con hipoglucemia, por la insulinosensibilidad que provoca, efecto que dura hasta tres días después de haberla realizado.

En los niños, la hipoglucemia tiene un impacto diferente, dado que los efectos adversos se verían reflejados en la maduración cerebral, tema abordado por el Dr. Tamborlane, pediatra de la Universidad de Yale. Mencionó lo frecuente que son las hipoglucemias nocturnas en esta etapa y también asociadas con la actividad física.

Neuropatía. El reconocimiento temprano de la neuropatía diabética y su tratamiento pueden prevenir futuras complicaciones relacionadas con amputaciones y heridas, mencionó la Dra. Katherine Gallagher, cirujana vascular de la Universidad de Michigan. Afirmó que las amputaciones están en aumento y que la neuropatía diabética es la causa principal. La asociación con la enfermedad vascular periférica empeora el cuadro, por lo que ambas situaciones deberían ser medicadas y tratadas a tiempo para evitar la morbilidad, la mortalidad y los costos de internación. El Dr. Rayaz Malik, de la Universidad de Qatar, por su parte, se refirió a la importancia de detectar la neuropatía cuando ha afectado las fibras nerviosas pequeñas, y enfatizó que ese es el momento de actuar, dado que cuando ya están afectadas las fibras nerviosas largas es difícil revertir el proceso. Agregó que una de las razones por las que fracasan los estudios realizados con fármacos para la neuropatía es que los pacientes incluidos tienen neuropatía avanzada, por lo que se deberían diseñar investigaciones con pacientes en estadios previos.

Pie diabético. La conferencia de pie diabético titulada “Qué hacemos mal y por qué” fue el ámbito ideal para poder tratar este tema en profundidad y para encontrar una explicación, si bien lo ideal sería una solución. Los casos clínicos compartidos por los cuatro disertantes, que incluían pacientes con neuroartropatía de Charcot, complicaciones vasculares, úlceras de difícil tratamiento por su magnitud e infecciones agregadas, demostraron el amplio espectro de complicaciones en el pie que pueden tener los pacientes con diabetes.



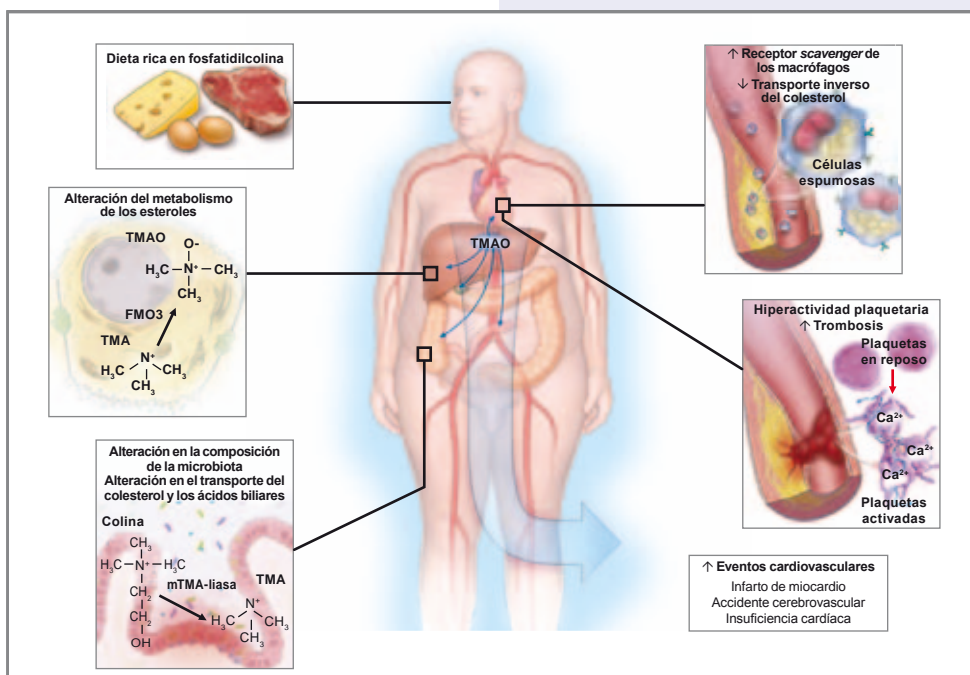
La Dra. Katherine Raspovic, coordinadora de equipo de Pie de la ADA y profesora asistente de cirugía plástica del Hospital Universitario de Georgetown, mostró un caso de pie de Charcot subdiagnosticado, en el que la paciente, debido al dolor, concurrió a una nueva consulta en la que se le dio el diagnóstico correcto pero tardío, y en la que se le indicó no sólo la cirugía de reconstrucción del pie, sino el cuidado de la diabetes, el abandono del hábito de fumar y el descenso de peso, e insistió en la importancia del abordaje del paciente en forma integral. Esto quedó más claro aún cuando el Dr. Andrew Boulton, profesor de Medicina de las universidades de Manchester y Miami, presentó el caso de una paciente amaurótica, con amputación de ambas piernas y en diálisis, y señaló que en un trabajo realizado por él con pacientes en esta situación el pronóstico de vida fue de dos años, enfatizando el importante papel que tenemos los diabetólogos de prevenir las complicaciones, cuidando y controlando a nuestros pacientes con diabetes.

Nefropatía. La necesidad de diagnosticar precozmente la nefropatía, antes de la aparición de microalbuminuria, donde cambios mínimos del filtrado glomerular nos deberían dar la pauta para implementar medidas de prevención, fue mencionada por la Dra. Amy Motti, de la Universidad de North Carolina. Si bien una disminución de 5 ml en el filtrado glomerular anual no sería suficiente para hablar de progresión de la nefropatía, una modificación de 15 ml, es decir de un cambio de 95 ml/min a 80 ml/min, sí podría serlo. Un dato relevante fue proporcionado por el Dr. Abbott, quien mencionó que un 63% de los pacientes con enfermedad renal crónica no

tienen nefropatía diabética, por lo que hay que buscar otras causas y tratarlas. El Dr. Harold Feldman, epidemiólogo de la Universidad de Pensylvania, reveló que un porcentaje elevado de pacientes con insuficiencia renal crónica evoluciona a diabetes.

Enfermedad cardiovascular. Este año, cuatro cardiólogos hicieron una puesta al día del riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes. Sin duda, y con estudios que lo demuestran, la diabetes incrementa el riesgo de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, angina inestable y enfermedad vascular periférica. El Dr. Birnbaum, cardiólogo del Baylor College of Medicine, destacó que el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular debe ser intensivo y con drogas potentes, tanto en la diabetes como en la prediabetes. La enfermedad arterial en personas con diabetes es más difusa, además se asocia con un estado protrombótico, proinflamatorio y más resistente a los tratamientos. Mencionó los nuevos agentes antiagregantes plaquetarios, como el ticagrelor y el prasugrel, como más ventajosos con respecto al clopidogrel en los pacientes con diabetes. También se mencionó la ventaja de la cirugía de *bypass* coronario en estos pacientes cuando se la compara con la colocación de un *stent*.

En cuanto a la reducción de la hipertensión arterial, es más controvertido establecer los niveles para lograr un buen control de acuerdo con las guías que se consulten; las más recientes establecieron 120 o 130 mm Hg para la presión sistólica, afirmó el Dr. William Cushman, profesor de la Universidad de Tennessee, quien formó parte de los estudios



TMAO: N-óxido de trimetilamina; FMO3: Flavina monooxigenasa 3; TMA: Trimetilamina

Figura 8. Microbiota y riesgo cardiovascular.

ACCORD y SPRINT, este último recientemente publicado. Las guías mencionan la importancia de la implementación de diuréticos, bloqueantes cálcicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueantes del receptor de angiotensina, y claramente la de su combinación para lograr los objetivos. Hizo la aclaración de que en las personas de raza negra estos fármacos no son efectivos. En cuanto a la enfermedad vascular periférica, el Dr. Pavac, profesor de la Universidad de Davis, en California, enumeró las tres dificultades que tienen los pacientes diabéticos en sus pies: la alteración de la circulación, la neuropatía y las alteraciones mecánicas, que los llevan a lesiones mayores e incluso a amputaciones. Agregó que los bloqueos arteriales son más frecuentes por debajo de la rodilla o del tobillo y que ahora hay técnicas para solucionar la circulación a esos niveles.

Microbiota. Escuchar al Dr. Ronald Kahn hablar de microbiota y del impacto del desequilibrio entre firmicutes y bacteroidetes en los pacientes con obesidad fue probablemente una de las mejores instancias del evento, junto con la *Banting Lecture*. Lamentablemente, tuvo una asistencia mínima de gente, dado que era el último día del congreso. Se mencionó la determinación genética de la microbiota, y que esto se puede modificar si se hacen cambios de hábito. Esto se ha demostrado en animales de experimentación en los que se provoca la obesidad, se buscan las modificaciones en esos animales y en su descendencia. Para los interesados, el trabajo de su autoría, publicado en *Cell Metabolism* 22:516-530, 2015, puede aclarar y ampliar el tema.

El Dr. Wilson describió la relación del riesgo cardiovascular y las modificaciones de la microbiota. Explicó que los alimentos que contienen colina, fosfatidilcolina y carnitina,

como la carne y los huevos, son metabolizados en el intestino a trimetilamina, que se absorbe en el hígado y se oxida a trimetilamina oxidada (TMAO) por medio de una enzima hepática, la flavina monoaminoxidasa. Esta es la razón por la cual la ingesta de carne y huevos se asocia con mayor riesgo cardiovascular. La concentración de TMAO se vincula con la acumulación de macrófagos y células espumosas, ambos relacionados con la formación de placa. Así también se relaciona la TMAO con la activación de plaquetas, que tiende a crear un estado protrombótico. Se mencionó la posibilidad de regular la actividad de la enzima flavina monoaminoxidasa como objetivo terapéutico para disminuir la oxidación de la trimetilamina y, de esa manera, evitar el riesgo cardiovascular incrementado por este motivo (Figura 8).

Cirugía bariátrica. El Dr. Carel Le Roux, profesor y jefe del área experimental de Diabetes de la Universidad de Dublin, demostró en una presentación con gran cantidad de trabajos de su autoría el papel de la actividad física en los pacientes luego de la cirugía bariátrica. Afirmó que el descenso de peso después de la cirugía bariátrica no es sólo por la reducción de la ingesta, sino por el aumento de la termogénesis. El Dr. Paul Cohen, investigador del Hospital de Florida, mostró los mecanismos por los cuales la actividad física después de la cirugía bariátrica aumentó el metabolismo muscular, que ayuda a mantener el descenso de peso y a evitar la reganancia. Destacó que si bien la cirugía en sí misma es muy efectiva, el ejercicio físico potencia sus efectos beneficiosos, con lo cual ambas indicaciones deben ir juntas.



Comentarios y conclusiones

Este encuentro ADA 2016 nos exige una vez más ponernos al servicio de nuestros pacientes con diabetes, para encontrar tratamientos eficaces con el fin de evitar las complicaciones de la enfermedad. Los resultados del estudio LEADER sin duda son alentadores, como también las perspectivas de las insulinas inteligentes, de los agonistas de GLP-1 por vía

oral y de la asociación de antidiabéticos orales con drogas antiobesidad. Impacta la trascendencia que se le da a los educadores en diabetes, con un papel central en el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con diabetes, que es reconocido por el sistema de salud, situación que sin lugar a dudas deberíamos implementar en nuestro país.



**Sociedad Iberoamericana
de Información Científica**

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer,
Avda. Belgrano 430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

La presente serie de Quid Novi? (QN), exclusivamente dedicada al Congreso de la Asociación Americana de Diabetes, Nueva Orleans 2016, fue propuesta y patrocinada por Laboratorios Gador S.A. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de los firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto. El Departamento Editorial de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) reprodujo con fidelidad las opiniones personales y los conceptos científicos escritos por la Doctora Carla Musso, corresponsal científica destacado en el evento. SIIC realizó la producción científica, literaria en castellano, la interpretación de lenguas extranjeras y la gráfica general de esta versión impresa. Colección Quid Novi? Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.

DIABESIL®: comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido recubierto contiene metformina clorhidrato 500 mg y excipientes c.s. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** antihiper glucemiante oral del grupo de las biguanidas. **INDICACIONES:** diabetes no insulino dependiente, en especial del obeso. Diabetes insulino dependiente, asociada a insulino terapia. Complementación de la insulino resistencia. Fracasos primarios o secundarios de las sulfonilureas. **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** la dosis usual es de 2 a 3 comprimidos por día repartidos con las principales comidas. La dosis máxima es de 2500 mg (5 comprimidos) por día. Pasaje de otra terapia antidiabética oral a metformina: cuando se cambia de agentes hipoglucemiantes orales estándar, a metformina, generalmente no se necesita período de transición, excepto con clorpropamida, con la cual debe tenerse precaución durante las primeras dos semanas debido a la extensa retención en el organismo, lo que puede llevar a la suma de los efectos de ambas drogas y posible hipoglucemia. Terapia concomitante con sulfonilureas: si los pacientes no han respondido a 4 semanas de dosis máximas de metformina como monoterapia, debe considerarse la adición gradual de una sulfonilurea oral, mientras se continúa con la metformina a dosis plenas. Si los pacientes no responden satisfactoriamente en 1 a 3 meses de terapia concomitante a dosis plenas de metformina y dosis plenas de una sulfonilurea oral, debe considerarse la discontinuación de la terapia oral y el pasaje a insulino terapia. Uso concomitante de metformina e insulino terapia en Diabetes tipo I: si la dosis de insulina es inferior a 40 unidades por día, se administrará la dosis habitual de 2 comp/día. Simultáneamente se reducirá la dosis de insulina a razón de 2 a 4 unidades, de acuerdo a los controles glucémicos. Si la dosis de insulina es mayor a 40 unidades por día, es preferible internar al paciente para efectuar la asociación. De acuerdo a los controles glucémicos obtenidos se disminuirá progresivamente la dosis de la insulina. **CONTRAINDICACIONES:** insuficiencia renal (creatinina $>1,5$ mg/dL en hombre y $>1,4$ mg/dL en mujeres o alteraciones del clearance de creatinina). Insuficiencia hepática, respiratoria y/o cardíaca. Coronariopatías o arteriosclerosis avanzada. Etilismo. Embarazo. Lactancia. Enfermos de edad avanzada, o muy debilitados o adelgazados. Exploración radiológica con administración intravenosa de medios de contraste. Patología aguda que implique riesgos de alteraciones de la función renal: deshidratación (diarrea, vómitos), fiebre, estados infecciosos y/o hipoxicos graves (shock, septicemias, infección urinaria, neumopatías), administración intravascular de agentes de contraste yodados. Cetacidosis diabética. Cirugía mayor: estadios pre y post-quirúrgico. Hipersensibilidad a la metformina. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** puede provocar en algunos casos, acidosis láctica como efecto secundario. Interrumpir su administración si aparece una condición clínica que predisponga a la hipoxia tisular, como infecciones graves (principalmente urinarias), hemorragias importantes, anemia avanzada, entre otros. La creatinina sérica debe ser medida antes de iniciar el tratamiento con metformina y vigilada periódicamente (1 o 2 veces al año). En pacientes con valores aumentados y en ancianos controlar 2 a 4 veces al año. Ciertos medicamentos hiperglucemiantes (corticoides, diuréticos tiazídicos, anovulatorios orales, etc.) pueden precisar un ajuste de la dosis, o bien la asociación con insulina o sulfonilureas. La metformina, utilizada sola, no provoca hipoglucemia; es necesario tener precaución en caso de administración concomitante de metformina con insulina o sulfonilureas, debido a una posible potenciación de la acción. El paciente deberá evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento. La aparición de fiebre, trauma, infección o cirugía, puede causar la pérdida del control de la glucemia en un paciente diabético estabilizado, y en estas circunstancias puede ser necesario suspender el tratamiento con metformina y administrar temporalmente insulina. Son susceptibles a la hipoglucemia los pacientes afeos, debilitados o subalimentados, con insuficiencia adrenal o pituitaria, o intoxicación con alcohol. La hipoglucemia puede ser difícil de identificar en los pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados con bloqueantes beta-adrenérgicos. La metformina debe discontinuarse 48 hs antes y retomarse 48 hs después de una cirugía mayor. Acidosis láctica: los primeros síntomas son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito o letargamiento. El paciente debe consultar al médico si aparece uno o varios de dichos síntomas y, especialmente, si no tienen relación con el inicio de la medicación, el aumento de dosis, una causa alimenticia o medicamentos fácilmente identificable (antibióticos, analgésicos, etc.) o una enfermedad ocasional no relacionada con la diabetes. Interacciones medicamentosas: alcohol, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, furosemida, contrastes yodados, nifedipina, drogas catiónicas (amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima, vancomicina, cimetidina) vitamina B12, tiazidas y otros diuréticos, corticoides, fenotiazinas, danazol, hormonas tiroideas, estrógenos, anovulatorios, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos (agonistas β_2), clorpromazina en dosis elevadas, bloqueantes de los canales de calcio e isoniazida. Cuando estos se administran conjuntamente con metformina, el paciente deberá ser estrechamente controlado con el fin de mantener un control adecuado de su glucemia. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de metformina en niños menores de 10 años. Debido a la posibilidad de disminución de la función renal en los ancianos, se recomienda comenzar con dosis bajas y luego ajustar de acuerdo al clearance renal. La monoterapia con metformina no causa hipoglucemia y por lo tanto, no ejerce efecto alguno sobre la habilidad para conducir y manejar máquinas, aunque se deberá estar alerta cuando metformina se usa en combinación con otros antidiabéticos. **REACCIONES ADVERSAS:** frecuentes: se han descrito algunos casos de intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito) durante los primeros días de tratamiento, de carácter leve y que en general no obligan a la interrupción del mismo. Estos efectos se minimizan tomando la medicación durante o después de las comidas y administrándola 2 o 3 veces por día, también puede ayudar a mejorar la tolerancia la administración progresiva de la posología. Ocasionalmente se pueden presentar gusto metálico, debilidad. Raramente pueden presentarse anemia megaloblástica, absorción reducida de Vitamina B12 durante tratamientos prolongados con metformina, hipoglucemia (por uso concomitante con otro antidiabético), acidosis láctica, eritema, urticaria, laxitud, urticaria, trastornos hepatobiliares. **PRESENTACIONES:** envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Ene-2012.

DIABESIL® AP 500: comprimidos de acción prolongada. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido de acción prolongada contiene metformina clorhidrato 500 mg y excipientes c.s. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** antihiper glucemiante oral del grupo de las biguanidas. **INDICACIONES:** Se encuentra indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2, particularmente en pacientes con sobrepeso. Puede ser utilizado como monoterapia, en terapia combinada con otros agentes hipoglucemiantes orales o con insulina. **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** La dosis deberá ser individualizada, según la eficacia y la tolerancia del paciente, respetando la dosis diaria máxima recomendada, que en adultos es de 2000 mg. Se deberá comenzar el tratamiento con una dosis baja y aumentarse gradualmente. El esquema recomendado es de 500 mg de DIABESIL® AP una vez al día con la cena. Las dosis deberán aumentarse a razón de 500 mg por semana hasta alcanzar un máximo de 2000 mg diarios administrados con la cena. Si no se logra el objetivo con 2000 mg de DIABESIL® AP, en una toma diaria se podrá intentar con 1000 mg dos veces al día. Si se necesitaran dosis más altas de metformina, podrá emplearse metformina de liberación inmediata, a una dosis máxima de 2550 mg en tomas fraccionadas. Los comprimidos nunca deben triturarse ni masticarse, deben tragarse enteros. Ocasionalmente, los excipientes pueden aparecer en las heces como una masa blanda hidratada. Tratamiento concomitante con DIABESIL® AP e insulina. La dosis de insulina deberá continuarse al iniciar el tratamiento con DIABESIL® AP. La dosis inicial del tratamiento será de 1 comprimido de 500 mg una vez al día. La dosis deberá aumentarse 500 mg después de aproximadamente 1 semana, en aquellos pacientes que no respondan satisfactoriamente, pudiendo aumentar 500 mg todas las semanas hasta alcanzar el control glucémico deseado, sin sobrepasar la dosis máxima de 2000 mg. Cambio a otro antidiabético oral. Generalmente no es necesario un período de transición, al pasar de un hipoglucemiante oral que no sean clorpropamida a DIABESIL® AP. Es necesario actuar con precaución durante las dos primeras semanas, ya que podría provocar una superposición de los efectos e hipoglucemia. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de metformina o cualquiera de los componentes del producto. Acidosis metabólica aguda o crónica, inclusive cetacidosis diabética, con o sin coma (la cetacidosis diabética debe ser tratada con insulina). Enfermedad renal o disfunción renal (según niveles séricos de creatinina $\geq 1,4$ mg/dL en mujeres, $>1,5$ mg/dL en hombres, o con depuración anormal de creatinina) que también pueden ser secundarias a afecciones tales como: infarto agudo de miocardio, colapso cardiovascular (shock), deshidratación y septicemia. Estados hipoxicos. Insuficiencia cardíaca o respiratoria. Insuficiencia hepática. Intoxicación alcohólica aguda. Alcoholismo. Deberá suspenderse temporalmente la administración de DIABESIL® AP en pacientes sometidos a estudios radiológicos con administración intravascular de materiales de contraste yodados. El uso de tales productos puede provocar una alteración aguda de la función renal. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Como consecuencia de la acumulación de metformina puede ocurrir una complicación rara pero grave, conocida como acidosis láctica. Esta complicación metabólica puede desarrollarse en presencia de otras situaciones fisiopatológicas, entre ellas la diabetes mellitus, y en presencia de hipoperfusión tisular e hipoxemia significativa. Se encuentran en mayor riesgo los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) con necesidad de intervención farmacológica, principalmente aquellos con ICC agudo o inestable con riesgo de hipoperfusión e hipoxemia. Este riesgo también se incrementa con la edad del paciente y el grado de disfunción renal. Se deberá suspender transitoriamente la administración del fármaco antes de cualquier procedimiento quirúrgico y de un estudio radiológico con contraste intravascular. Deberá suspenderse de inmediato la administración del fármaco en presencia de cualquier afección asociada con hipoxemia, sepsis o deshidratación, y en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática (debido al deterioro de la capacidad de eliminar el lactato). El alcohol potencia los efectos de la metformina sobre el metabolismo del lactato, por lo cual se advertirá sobre los riesgos del consumo excesivo de alcohol (agudo o crónico), al recibir este tratamiento. Se deberá sospechar de acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica sin cetacidosis (cetoniuria y cetonemia). La acidosis láctica es una emergencia médica que debe ser tratada en un ambiente hospitalario. Deberá suspenderse de inmediato la administración de metformina e iniciarse medidas generales de sostén. Se recomienda la hemodilísis inmediata para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada. Esta medida a menudo permite la rápida reversión de los síntomas y la recuperación. En los estudios clínicos llevados a cabo con metformina de liberación inmediata, se observó una disminución de los niveles de vitamina B12 (previamente normales) sin manifestaciones clínicas, en alrededor del 7% de los pacientes. Esta reducción, posiblemente debida a una interferencia con la absorción de la vitamina B12 del complejo B12-factor intrínseco, rápidamente reverte al suspender el tratamiento o suplementar y muy rara vez se asocia con anemia. Se recomienda que todos los pacientes que reciben metformina de liberación prolongada realicen la determinación anual de los parámetros hematológicos, y se investigue y trate toda alteración detectada. En ciertas personas cuya ingesta o absorción de vitamina B12 o calcio son deficientes, parecen estar predisuestas a desarrollar niveles subnormales de vitamina B12. En estos casos podría estar indicado el dosaje de la vitamina cada dos o tres años. Los estudios intravasculares con medios de contraste yodados (angiografía, urografía, colangiografía, y tomografía computada con materiales de contraste intravascular) en pacientes que reciben metformina, pueden provocar alteración aguda de la función renal y han sido asociados con acidosis láctica. Se deberá interrumpir la administración en forma transitoria al momento o antes del estudio y por 48 horas después del mismo. Se deberá suspender en forma temporal la administración, ante cualquier intervención quirúrgica (salvo procedimientos menores, que no requieran restricción de alimentos y líquidos) y no deberá reanudarse hasta que el paciente no haya vuelto a alimentarse por vía oral y la función renal no se haya normalizado. Los pacientes con niveles séricos de creatinina que excedan el límite superior del rango normal para su edad, no deben recibir DIABESIL® AP. En pacientes de edad avanzada, la dosis deberá ser cuidadosamente ajustada hasta fijar la dosis mínima efectiva. Se debe interrumpir en forma inmediata la administración de DIABESIL® AP en pacientes que presenten colapso cardiovascular (shock) por cualquier causa, ICC aguda, infarto agudo de miocardio y otras afecciones caracterizadas por hipoxemia, que han sido asociadas con acidosis láctica y pueden provocar azoemia prerenal. Los pacientes que reciben DIABESIL® AP solo, en condiciones habituales de uso no desarrollan hipoglucemia, pero puede ocurrir cuando un ejercicio extenuante no es compensado con las calorías apropiadas, al ingerir una cantidad de calorías deficiente, o al utilizar en forma conjunta con otros agentes hipoglucemiantes (insulina o sulfonilureas) o etanol. Son particularmente susceptibles a la hipoglucemia: los debilitados, con intoxicación alcohólica, los ancianos, los malnutridos, los que padecen de insuficiencia suprarrenal o hipofisaria. La hipoglucemia en el anciano y en aquellos que reciben agentes beta-bloqueantes puede ser de difícil reconocimiento. Cuando pacientes estables con cualquier régimen antidiabético son expuestos a situaciones de estrés, tales como cirugía, fiebre, infección, traumatismo puede ocurrir una alteración transitoria del control glucémico, pudiendo ser necesario interrumpir el tratamiento con DIABESIL® AP y administrar en forma transitoria insulina. Una vez superado el episodio agudo podrá reiniciarse el tratamiento con DIABESIL® AP. Interacciones medicamentosas: Medicamentos catiónicos (ranitidina, amilorida, triamtereno, digoxina, trimetoprima morfina, procainamida, quinina, vancomicina, quinidina). Estos tienen capacidad potencial de interactuar con la metformina, compitiendo por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Cimetidina, Nifedipina, Furosemida: aumentan Cmax y AUC de metformina. Medicamentos que tienden a producir hiperglucemia y pueden causar la pérdida del control glucémico: corticoides, productos tiroideos, isoniazida, estrógenos, tiazidas y otros diuréticos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, fenotiazinas, simpaticomiméticos, bloqueantes de los canales del calcio. **REACCIONES ADVERSAS:** Las reacciones adversas reportadas en un estudio clínico controlado con placebo, con metformina de liberación inmediata en monoterapia fueron las siguientes: frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, flatulencias; ocasionales: indigestión, astenia, cefalea, molestias abdominales, alteraciones ungueales, aumento de la sudoración, molestias torácicas, hipoglucemia, escalofríos, erupción cutánea, síndrome pseudogripal, alteraciones del gusto, rubor, palpitaciones, deposiciones anormales, mialgia, mareos, disnea. **PRESENTACIONES:** envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos de acción prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Abr2015.

DIABESIL®: comprimidos recubiertos. **DIABESIL® AP 850 / DIABESIL® AP 1000:** comprimidos recubiertos Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** Diabesil®: cada comprimido recubierto contiene metformina clorhidrato 500 mg y excipientes c.s. Diabesil® AP 850 / Diabesil® AP 1000: cada comprimido recubierto contiene metformina clorhidrato 850 y 1000 mg respectivamente y excipientes c.s. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** antihiper glucemiante oral del grupo de las biguanidas. **INDICACIONES:** diabetes no insulino dependiente, en especial del obeso. Diabetes insulino dependiente, asociada a insulino terapia. Complementación de la insulino resistencia. Fracasos primarios o secundarios de las sulfonilureas. **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Diabesil®: la dosis usual es de 2 a 3 comprimidos por día repartidos con las principales comidas. La dosis máxima es de 2500 mg (5 comprimidos) por día. Diabesil® AP 850: la dosis usual es de 2 comp/día, la cual puede aumentarse a 3 comp/día. La dosis máxima aconsejada no debe superar a 3000 mg/día. Diabesil® AP 1000: la dosis usual es de 1 a 2 comp/día. La dosis máxima aconsejada es de 3 comp/día (3000 mg). Pasaje de otra terapia antidiabética oral a metformina: cuando se cambia de agentes hipoglucemiantes orales estándar, a metformina, generalmente no se necesita período de transición, excepto con clorpropamida, con la cual debe tenerse precaución durante las primeras dos semanas debido a la extensa retención en el organismo, lo que puede llevar a la suma de los efectos de ambas drogas y posible hipoglucemia. Terapia concomitante con sulfonilureas: si los pacientes no han respondido a 4 semanas de dosis máximas de metformina como monoterapia, debe considerarse la adición gradual de una sulfonilurea oral, mientras se continúa con la metformina a dosis plenas. Si los pacientes no responden satisfactoriamente en 1 a 3 meses de terapia concomitante a dosis plenas de metformina y dosis plenas de una sulfonilurea oral, debe considerarse la discontinuación de la terapia oral y el pasaje a insulino terapia. Uso concomitante de metformina e insulino terapia en Diabetes tipo I: si la dosis de insulina es inferior a 40 unidades por día, se administrará la dosis habitual de 2 comp/día. Simultáneamente se reducirá la dosis de insulina a razón de 2 a 4 unidades, de acuerdo a los controles glucémicos. Si la dosis de insulina es mayor a 40 unidades por día, es preferible internar al paciente para efectuar la asociación. De acuerdo a los controles glucémicos obtenidos se disminuirá progresivamente la dosis de la insulina. **CONTRAINDICACIONES:** insuficiencia renal (creatinina $>1,5$ mg/dL en hombre y $>1,4$ mg/dL en mujeres o alteraciones del clearance de creatinina). Insuficiencia hepática, respiratoria y/o cardíaca. Coronariopatías o arteriosclerosis avanzada. Etilismo. Embarazo. Lactancia. Enfermos de edad avanzada, o muy debilitados o adelgazados. Exploración radiológica con administración intravenosa de medios de contraste. Patología aguda que implique riesgos de alteraciones de la función renal: deshidratación (diarrea, vómitos), fiebre, estados infecciosos y/o hipoxicos graves (shock, septicemias, infección urinaria, neumopatías), administración intravascular de agentes de contraste yodados. Cetacidosis diabética. Cirugía mayor: estadios pre y post-quirúrgico. Hipersensibilidad a la metformina. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** puede provocar en algunos casos, acidosis láctica como efecto secundario. Interrumpir su administración si aparece una condición clínica que predisponga a la hipoxia tisular, como infecciones graves (principalmente urinarias), hemorragias importantes, anemia avanzada, entre otros. La creatinina sérica debe ser medida antes de iniciar el tratamiento con metformina y vigilada periódicamente (1 o 2 veces al año). En pacientes con valores aumentados y en ancianos controlar 2 a 4 veces al año. Ciertos medicamentos hiperglucemiantes (corticoides, diuréticos tiazídicos, anovulatorios orales, etc.) pueden precisar un ajuste de la dosis, o bien la asociación con insulina o sulfonilureas. La metformina, utilizada sola, no provoca hipoglucemia; es necesario tener precaución en caso de administración concomitante de metformina con insulina o sulfonilureas, debido a una posible potenciación de la acción. El paciente deberá evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento. La aparición de fiebre, trauma, infección o cirugía, puede causar la pérdida del control de la glucemia en un paciente diabético estabilizado, y en estas circunstancias puede ser necesario suspender el tratamiento con metformina y administrar temporalmente insulina. Son susceptibles a la hipoglucemia los pacientes afeos, debilitados o subalimentados, con insuficiencia adrenal o pituitaria, o intoxicación con alcohol. La hipoglucemia puede ser difícil de identificar en los pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados con bloqueantes beta-adrenérgicos. La metformina debe discontinuarse 48 hs antes y retomarse 48 hs después de una cirugía mayor. Acidosis láctica: los primeros síntomas son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito o letargamiento. El paciente debe consultar al médico si aparece uno o varios de dichos síntomas y, especialmente, si no tienen relación con el inicio de la medicación, el aumento de dosis, una causa alimenticia o medicamentos fácilmente identificable (antibióticos, analgésicos, etc.) o una enfermedad ocasional no relacionada con la diabetes. Interacciones medicamentosas: alcohol, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, furosemida, contrastes yodados, nifedipina, drogas catiónicas (amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima, vancomicina, cimetidina) vitamina B12, tiazidas y otros diuréticos, corticoides, fenotiazinas, danazol, hormonas tiroideas, estrógenos, anovulatorios, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomimé-

cos (agonistas β_2), clorpromazina en dosis elevadas, bloqueantes de los canales de calcio e isoniazida. Cuando estos se administran conjuntamente con metformina, el paciente deberá ser estrechamente controlado con el fin de mantener un control adecuado de su glucemia. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de metformina en niños menores de 10 años. Debido a la posibilidad de disminución de la función renal en los ancianos, se recomienda comenzar con dosis bajas y luego ajustar de acuerdo al clearance renal. La monoterapia con metformina no causa hipoglucemia y por lo tanto, no ejerce efecto alguno sobre la habilidad para conducir y manejar máquinas, aunque se deberá estar alerta cuando metformina se usa en combinación con otros antihipotensivos. REACCIONES ADVERSAS: frecuentes: se han descrito algunos casos de intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito) durante los primeros días de tratamiento, de carácter leve y que en general no obligan a la interrupción del mismo. Estos efectos se minimizan tomando la medicación durante o después de las comidas y administrándolo 2 ó 3 veces por día, también pueda ayudar a mejorar la tolerancia la administración progresiva de la posología. Ocasionalmente se pueden presentar gusto metálico, debilidad. Raramente pueden presentarse anemia megaloblástica, absorción reducida de Vitamina B12 durante tratamientos prolongados con metformina, hipoglucemia (por uso concomitante con otro antihipotensivo), acidosis láctica, eritema, prurito, laxitud, urticaria, trastornos hepatobiliares. PRESENTACIONES: Diabesil® / Diabesil® AP 850 / Diabesil® AP 1000: envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Abr-2009 (Diabesil® AP 850/1000) y Ene-2012 (Diabesil®).

NEURO BILETAN®. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. COMPOSICION: cada comprimido recubierto contiene: ácido tióctico 600mg; excipientes c.s. ACCION TERAPEUTICA: antioxidante. INDICACIONES: trastornos de la sensibilidad debido a polineuropatía diabética. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: la dosis depende del cuadro clínico y del criterio médico. Dosis usual: 600 mg diarios en una toma, ingiriendo los comprimidos sin masticar, lejos de las comidas. Dosis máxima 1200 mg/día. CONTRAINDICACIONES: hipersensibilidad conocida a los componentes. No deberá ser utilizado en niños y adolescentes dado que no hay suficiente información clínica disponible para su administración en estos grupos etarios. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: por disminuir el efecto terapéutico del ácido tióctico, no debe ingerirse durante el tratamiento, bebidas alcohólicas o medicamentos que contengan alcohol. Interacciones medicamentosas: dadas las propiedades quelantes y reductoras, no se recomienda su administración conjunta con otros medicamentos. Tampoco deberá ser administrado concomitantemente con compuestos metálicos (que contengan hierro, magnesio o productos lácteos debido al contenido de calcio). Se deberá evitar la ingesta de estos productos durante las 2 horas previas y las 4 horas posteriores a la ingesta del ácido tióctico. El ácido tióctico debe ser tomado 30 minutos antes de la ingesta de alimentos. La administración conjunta con cisplatino ocasiona la pérdida de la acción terapéutica de este último. La administración de ácido tióctico en pacientes diabéticos tratados con insulina o antihipotensivos orales, puede eventualmente originar hipoglucemia. Controlar la glucemia antes y durante el tratamiento, pues podría eventualmente ocurrir un descenso de la misma. No existe suficiente evidencia sobre la seguridad y eficacia de la administración del producto en pediatría, embarazo y lactancia, por lo que no se recomienda su uso. REACCIONES ADVERSAS: descensos en el nivel de glucemia, síntomas que asemejen hipoglucemia como mareos, diaforesis, cefalea y alteraciones visuales. Trastornos gastrointestinales como, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea. Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones de la piel, urticaria, prurito, pérdida temporal del sentido del gusto. PRESENTACIONES: envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429. C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha última revisión ANMAT: Sep-2011.

HIPOGLUT®. Comprimido. Venta bajo receta. COMPOSICION: cada comprimido contiene glibeprida 2 y 4 mg y excipientes c.s. ACCION TERAPEUTICA: hipoglucemiante oral. INDICACIONES: tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (Tipo II) que no puede ser controlada con la dieta y el ejercicio. Tratamiento adyuvante en asociación a insulina de la hiperglucemia no controlable con un agente hipoglucemiante oral, dieta y ejercicio. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Monoterapia. Dosis Inicial: 1 a 2 mg una vez al día con el desayuno o el almuerzo. Dosis de mantenimiento: 1 a 4 mg una vez al día. En el caso de requerirse dosis mayores a 2 mg, los incrementos no deberán superar los 2 mg por cada una o dos semanas; para ello debe basarse en la respuesta según los valores de la glucemia. En los ancianos y en pacientes con insuficiencia renal, iniciar el tratamiento con 1 mg por día. Tratamiento combinado con insulina. Vía oral: 8 mg (dosis máxima recomendada) una vez al día, con el desayuno o el almuerzo. CONTRAINDICACIONES: hipersensibilidad a la droga, a otras sulfonilureas, a otras sulfonamidas o a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo. Lactancia. Cetocidosis diabética. Dada la escasa experiencia publicada respecto al uso de la droga en pacientes con deterioro severo de la función renal o hepática, se sugiere la sustitución por insulina especialmente para alcanzar un control metabólico óptimo. En caso de situaciones altamente estresantes (Ej: trauma, cirugía, infecciones severas, fiebre, etc.) donde podría verse deteriorado el control de la glucemia, podría ser necesario un cambio temporario a insulina con el fin de corregir rápidamente el perfil metabólico. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: para sustituir otro agente hipoglucemiante oral por glibeprida, no se requiere un período de transición, con excepción de la clorpropamida que requiere un período de monitoreo estricto de la glucemia durante 1 a 2 semanas luego de su suspensión y de la incorporación de la glibeprida, debido a la retención prolongada de la clorpropamida en el organismo. Debe tenerse en cuenta que el tratamiento combinado con insulina y glibeprida aumenta los riesgos potenciales para desarrollar hipoglucemia. En la fase inicial del tratamiento, podría verse incrementado el riesgo de hipoglucemia por lo que es necesario monitorear cuidadosamente los factores que favorecen la aparición de hipoglucemia, entre ellos: renuncia o incapacidad de cooperación, alimentación deficiente, alteración de los horarios o saltar comidas, desequilibrio entre el ejercicio físico y la ingesta de hidratos de carbono, consumo de alcohol, función renal deficiente, deterioro severo de la función hepática, sobredosis de HIPOGLUT®, alteraciones no compensadas del sistema endocrino que afecten el metabolismo de los hidratos de carbono o la contrarregulación de la hipoglucemia (desórdenes de la función tiroidea, insuficiencia pituitaria anterior o corticoadrenal), cambios en el estilo de vida o enfermedades que puedan alterar la glucemia. El paciente diabético deberá ser instruido sobre las medidas higiénico-dietéticas más apropiadas para el control de su enfermedad y sobre el reconocimiento precoz de los síntomas de hipoglucemia, hiperglucemia y cetocidosis. Se deberá informar al paciente, sobre la necesidad de cumplir correctamente el tratamiento y de contactar a su médico ante la aparición de manifestaciones sugestivas de desbalance metabólico. Para determinar la respuesta a la medicación deberá realizarse el monitoreo periódico de la glucemia y de la hemoglobina glicosilada (cada 3 a 6 meses). Los síntomas de hipoglucemia que reflejan la contrarregulación adrenérgica, podrían ser leves o estar ausentes cuando la hipoglucemia se desarrolla gradualmente (ancianos), cuando exista neuropatía autonómica o en pacientes con tratamiento concomitante con betabloqueantes, clonidina, reserpina, guanetidina u otras drogas simpaticolíticas. La capacidad de alerta y reacción podrían verse deterioradas debido a hipo o hiper glucemia especialmente al inicio del tratamiento, cuando éste se modifique o cuando HIPOGLUT® no sea ingerido regularmente. Estos estados podrían afectar la capacidad de conducir u operar maquinarias. Interacciones medicamentosas: podría presentarse hipoglucemia cuando se ingiera HIPOGLUT® junto con las siguientes drogas: insulina u otros antihipotensivos orales, inhibidores de la ECA, esteroides anabólicos u hormonas sexuales masculinas, cloranfenicol, derivados cumarínicos, ciclofosfamida, disopiramida, inhibidores de la MAO, ifosfamida, guanetidina, fluoxetina, fibratos, fenitimidol, fenfluramina, miconazol, ácido para-amino-salicílico, pentoxifilina (particularmente dosis parenterales altas), fenilbutazona, azapropazona, oxifenbutazona, probencid, quinolonas, salicilatos, sulfonpirazona, antibióticos sulfonamídicos, tetraciclinas, tritocualina, trofosfamida. Podría ocurrir hiperglucemia cuando se ingiera HIPOGLUT® junto con las siguientes drogas: acetaminofén, barbitúricos, corticosteroides, diazóxido, diuréticos, epinefrina (adrenalina) u otros agentes simpaticomiméticos, glucagón, laxantes (particularmente después del uso prolongado), ácido nicotínico (particularmente en dosis altas), estrógenos y progestágenos, fenotiazinas, fenitoína, rifampicina, hormonas tiroideas. Tanto la potenciación como el debilitamiento del efecto antihipotensivo, podrían surgir como consecuencia de los antagonistas de los receptores H2, betabloqueantes, clonidina y reserpina. Tanto el consumo agudo o crónico de alcohol, podría potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de HIPOGLUT® de manera impredecible. Lo mismo podría observarse para el consumo de jugo de pomelo. El efecto de los derivados cumarínicos, podría verse potenciado o debilitado. Embarazo: no debe ingerirse HIPOGLUT® durante el embarazo. Lactancia: debido a los riesgos potenciales de hipoglucemia en el lactante, no se recomienda su utilización durante el amamantamiento. Empleo en pediatría: la eficacia y seguridad de la droga no ha sido establecida en la población pediátrica. Empleo en geriatría: los pacientes ancianos son más susceptibles a los efectos hipoglucemiantes de la glibeprida y la hipoglucemia es más difícil de detectar en este grupo etario. REACCIONES ADVERSAS: hipoglucemia. El cuadro clínico de una crisis hipoglucémica severa puede ser parecido al de un stroke. Tracto digestivo: náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, deterioro de la función hepática (colestasis e ictericia) y hepatitis que podrían conducir a la insuficiencia hepática. Sangre: trombocitopenia y en casos aislados, leucopenia, anemia hemolítica, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancytopenia. Ojos: deficiencia visual temporaria. Otras: reacciones alérgicas o pseudoalérgicas, reacciones moderadas de urticaria o reacciones serias con riesgo de vida (disnea, caída de la presión arterial) llegando algunas veces hasta el shock. En casos aislados puede aparecer vasculitis alérgica que a veces puede ocasionar riesgo de vida. En casos aislados podría presentarse hipersensibilidad de la piel a la luz y podría decrecer la concentración de sodio en el suero. PRESENTACIONES: envase conteniendo 30 comprimidos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha última revisión ANMAT: Feb-2009.

HIPOGLUT MET®. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. COMPOSICION: cada comprimido contiene glibeprida 2 mg/metformina clorhidrato 1000 mg - glibeprida 4 mg/metformina clorhidrato 1000 mg - glibeprida 2 mg/metformina clorhidrato 500 mg y excipientes c.s. ACCION TERAPEUTICA: antihipotensivo. Hipoglucemiante oral. INDICACIONES: HIPOGLUT Met® está indicado como tratamiento inicial, como suplemento de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando no pueda obtenerse un control adecuado de la glucemia con la dieta y el ejercicio. Indicado como tratamiento de segunda línea en pacientes con diabetes tipo 2, cuando la dieta, el ejercicio y el tratamiento inicial con una sulfonilurea o con metformina no logran controlar adecuadamente la glucemia. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: al igual que con la mayoría de los antihipotensivos orales, con HIPOGLUT Met® no existe un esquema posológico rígido. Tanto para el tratamiento inicial como para el tratamiento de segunda línea la dosis usual de inicio con HIPOGLUT Met® es de 1/2 comprimido de 2mg/1000 mg una vez al día, antes de las comidas. En caso de ser necesario se podría iniciar el tratamiento con 1 comprimido de HIPOGLUT Met® 2 mg/500 mg una vez al día antes de las comidas. Los pacientes en tratamiento previo con glibeprida y metformina por separado pueden ser tratados con HIPOGLUT Met® en las dosis equivalentes o realizar una nueva titulación de la dosis según criterio del médico. La dosis de mantenimiento se establecerá con ajustes de aumento o disminución de la dosis realizados cada 15 días y estarán basados en la tolerancia y los resultados de laboratorio. Las dosis de mantenimiento mayores deben administrarse en dos tomas al día (mañana y noche) o tres tomas al día (mañana, tarde y noche). La dosis diaria máxima recomendada de glibeprida en adultos es de 8 mg/día y la de metformina es de 3000 mg/día. CONTRAINDICACIONES: hipersensibilidad a la metformina o la glibeprida, a otras sulfonilureas, a otras sulfonamidas, o a cualquiera de los componentes del producto. Acidosis metabólica aguda o crónica incluyendo la cetocidosis diabética con o sin coma (este cuadro debe ser tratado con insulina). Enfermedad o disfunción renal (creatinina plasmática $\geq 1,5$ mg/dL en varones y $\geq 1,4$ mg/dL en mujeres o clearance de creatinina anormal). Condiciones agudas que pueden afectar la función renal (deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de sustancias iónicas de contraste). Condiciones que pueden ocasionar hipoxia tisular (insuficiencia cardíaca congestiva descompensada, infarto de miocardio reciente, shock). Insuficiencia hepática. Embarazo y lactancia. ADVERTENCIAS: se ha informado un aumento de la mortalidad de causa cardiovascular con la administración prolongada de drogas hipoglucemiantes cuando se compara con el tratamiento con dieta o con dieta más insulina. Una complicación metabólica rara es la acidosis láctica que podría ocurrir por acumulación de metformina. Cuando la acidosis láctica es causada por la metformina ésta se encuentra en concentraciones plasmáticas > 5 μ g/mL. La acidosis láctica debe sospecharse en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica sin evidencia de cetocidosis (cetona u cetona) y constituye una emergencia médica que debe ser tratada en ambiente hospitalario. La administración de HIPOGLUT Met® debe interrumpirse de inmediato, deben instituirse medidas de soporte y se recomienda iniciar rápidamente la hemodiálisis para corregir la acidosis y remover la metformina acumulada, si ésta fuera la causal. PRECAUCIONES: hipoglucemia: todas las sulfonilureas pueden producir hipoglucemia severa. Los pacientes con alteración de la función renal pueden ser más sensibles al efecto hipoglucemiante de la glibeprida y se recomienda iniciar el tratamiento con 1 mg/día efectuando una titulación cuidadosa de la dosis. Los pacientes debilitados o desnutridos, con insuficiencia suprarrenal, hipofisaria o hepática son particularmente sensibles al efecto hipoglucemiante de la glibeprida. La hipoglucemia puede suceder con mayor facilidad cuando la ingesta calórica es deficiente, después del ejercicio intenso o prolongado, con el consumo de alcohol o cuando se emplea más de una droga hipoglucemiante. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos y en pacientes que se encuentran en tratamiento con betabloqueantes u otros simpaticolíticos. El uso asociado de glibeprida con insulina o metformina puede aumentar el potencial de hipoglucemia. Pérdida del control de la glucemia: puede presentarse ante una situación de estrés como fiebre, traumatismo, infección o cirugía. La efectividad de cualquier hipoglucemiante oral puede disminuir a lo largo del tiempo debido al progreso de la severidad de la diabetes o a una disminución de la respuesta al tratamiento. Si se presentara fracaso durante el tratamiento con HIPOGLUT Met®, puede ser necesario iniciar el tratamiento con insulina. Control de la función renal: la principal vía de excreción de la metformina es a través de los riñones. Por tal motivo, los pacientes con creatinina sérica superior al límite máximo normal para la edad no deben ser tratados con HIPOGLUT Met®. Como la edad avanzada se asocia frecuentemente con una disminución de la función renal, se debe controlar la función renal periódicamente y se deberá utilizar las dosis mínimas efectivas. Uso de medicamentos que afectan la función renal o la disposición de la metformina: emplear con precaución otros medicamentos que pueden afectar la función renal, producir cambios hemodinámicos significativos o alterar la cinética de la metformina, tales como las drogas catiónicas que se eliminan por secreción tubular renal. Se ha informado alteración de la función renal y acidosis láctica en algunos pacientes que recibieron sustancias iónicas. Cuando los estudios contrastados se efectúan en forma programada, se recomienda interrumpir la administración de HIPOGLUT Met® antes o en el momento del estudio, mantenerla suspendida durante las 48 horas posteriores al mismo y reiniciarlo luego de comprobar que la función renal es normal. Estados hipotensos: el colapso (shock) cardiovascular de cualquier causa, la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto agudo de miocardio y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia, se han asociado con acidosis láctica y pueden ser causa de uremia prerenal. En estos casos el tratamiento con HIPOGLUT Met® debe ser interrumpido de inmediato. Procedimientos quirúrgicos: interrumpir temporalmente el tratamiento con HIPOGLUT Met® cuando deban efectuarse procedimientos quirúrgicos que requieran restricción de la ingestión de alimentos y líquidos. El tratamiento se restablecerá cuando se reinicie la alimentación oral y se compruebe que la función renal es normal. Ingesta de alcohol: el alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactado. Los pacientes deben evitar el consumo excesivo de alcohol, agudo o crónico mientras se encuentren en tratamiento con HIPOGLUT Met®. Alteración de la función hepática: debe evitarse la administración de HIPOGLUT Met® a pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática, dado que en algunos casos fue asociado con acidosis láctica. Embarazo: HIPOGLUT Met® está contraindicado durante el embarazo. Lactancia: Teniendo en cuenta el riesgo de hipoglucemia para el lactante, HIPOGLUT Met® no debe administrarse a mujeres que se encuentran amamantando. Uso pediátrico: no se ha establecido la eficacia y seguridad de la asociación de glibeprida y metformina en niños. Interacciones medicamentosas: Glibeprida: drogas con unión proteica elevada (AINES, salicilatos, las sulfamidas, el cloranfenicol, los cumarínicos, el probencid, los inhibidores de la monoamino oxidasa y los betabloqueantes), aspirina, betabloqueantes, warfarina, miconazol, drogas metabolizadas por el citocromo P450 2C9 (la fenitoína, el diclofenac, el ibuprofeno, el naproxeno y el ácido mefenámico). Metformina: gliburida, furosemida, nifedipina, drogas catiónicas, (amilofrida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina), cimetidina. Otras drogas: antagonistas del calcio, el ácido nicotínico, las tiazidas y otros diuréticos, al igual que los corticoides, las fenotiazinas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, los simpaticomiméticos y la isoniazida. REACCIONES ADVERSAS: Glibeprida: hipoglucemia, mareos, astenia, cefalea y náuseas. Gastrointestinales: vómitos, dolor abdominal y diarrea. Reacciones alérgicas: prurito, eritema, urticaria y erupciones morbiliformes o maculopapulares. Reacciones adversas raras y aisladas informadas con glibeprida u otras sulfonilureas incluyen: elevación de las enzimas hepáticas, alteración de la función hepática (colestasis, ictericia), hepatitis, porfiria cutánea tardía, reacciones de fotosensibilidad, vasculitis alérgica, leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica y pancytopenia, hiponatremia, trastornos de la acomodación y/o visión borrosa (debido a cambios en la glucemia). Se han informado casos de reacciones de porfiria hepática y de tipo disulfiram con otras sulfonilureas pero no con glibeprida. Metformina: diarrea, náuseas y vómitos, flatulencia, astenia, trastornos digestivos, malestar abdominal, cefalea, heces anormales, hipoglucemia, mialgia, embotamiento, disnea, trastornos de las uñas, rash, aumento de la sudoración, trastorno del gusto, escalofríos, malestar torácico, síndrome gipral, rubor facial, palpitations. PRESENTACIONES: envases con 30 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Mar-2009.

XLEVEIA®. Sitagliptina 25 mg – 50 mg – 100 mg. Comprimidos Recubiertos. Vía Oral. VENTA BAJA RECETA. FÓRMULA: Cada comprimido recubierto de XLEVEIA 25 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 25 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina 30,94 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 30,94 mg; Croscarmellose sódica 2,00 mg; Estearato de Magnesio 1,00 mg; Estearil Fumarato de Sodio 3,00 mg; Alcohol Polivinílico 1,60 mg; Dióxido de Titano 0,966 mg; Polietilenglicol 3350 0,806 mg; Talco 0,595 mg; Óxido de Hierro Amarillo 0,023 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,008 mg. Cada comprimido recubierto de XLEVEIA 50 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 50 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina 61,88 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 61,88 mg; Croscarmellose sódica 4,00 mg; Estearato de Magnesio 2,00 mg; Estearil Fumarato de Sodio 6,00 mg; Alcohol Polivinílico 3,20 mg; Dióxido de Titano 1,931 mg; Polietilenglicol 3350 1,616 mg; Talco 1,194 mg; Óxido de Hierro Amarillo 0,061 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,007 mg. Cada comprimido recubierto de XLEVEIA 100 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 100 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina 123,8 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 123,8 mg; Croscarmellose sódica 8,00 mg; Estearato de Magnesio 4,00 mg; Estearil Fumarato de Sodio 12,00 mg; Alcohol Polivinílico 6,40 mg; Dióxido de Titano 4,85 mg; Polietilenglicol 3350 3,232 mg; Talco 2,368 mg; Óxido de Hierro Amarillo 0,491 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,059 mg. ACCIÓN TERAPÉUTICA: Hipoglucemiante. Según Código ATC se clasifica como A10BH01 - Droga utilizada en el tratamiento de diabetes- reductor del nivel de glucosa - inhibidor de DPP-4. INDICACIONES: XLEVEIA está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: Como monoterapia: En pacientes controlados inadecuadamente con la dieta y el ejercicio por sí solos. Como terapia oral doble en combinación con: Metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionen un control glucémico adecuado. Una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionen un control glucémico adecuado. Un agonista PPARγ (por ejemplo, las tiazololidonas) en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionen un control glucémico adecuado. Como terapia oral triple en combinación con: Una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado. Un agonista PPARγ y metformina cuando el uso de agonista PPARγ es adecuado y en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado. XLEVEIA está además indicado como terapia adicional a insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado. ACCIÓN FARMACOLÓGICA: Propiedades farmacodinámicas: Mecanismo de acción: XLEVEIA pertenece a una clase de antihiperglucemiantes orales que se denominan inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). La mejoría del control glucémico observada con este medicamento podría estar mediada por un aumento de los niveles de hormonas incretinas activas. Las incretinas, incluidos el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas son parte de un sistema endógeno envuelto en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células β pancreáticas mediante vías de señalización intracelulares en las que interviene el AMP cíclico. El tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de la DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 ha demostrado mejorar el grado de respuesta a la glucosa de las células β y estimular la biosíntesis y la liberación de insulina. Con unos niveles de insulina elevados, aumenta la captación tisular de glucosa. Además, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células pancreáticas. Concentraciones de glucagón disminuidas, junto con niveles elevados de insulina, conducen a una producción reducida de glucosa hepática, dando lugar a una disminución de la glucemia. Los efectos de GLP-1 y del GIP son glucosa dependientes de tal manera que cuando la glucemia es baja, no se observa estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la secreción de glucagón por el GLP-1. Para ambos, GLP-1 y GIP, la estimulación de liberación de insulina se intensifica con subidas de glucosa por encima de lo normal. La DPP-4 es una enzima normal de la respuesta normal a la hipoglucemia. La actividad de XLEVEIA inhibe el GLP-1 y el GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para formar productos inactivos. La sitagliptina evita la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, con lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al estimular los niveles de incretinas activas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente. En pacientes con diabetes tipo 2 que presentan hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón producen bajas concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa en ayunas y postprandial. Este mecanismo es diferente al de las sulfonilureas; las sulfonilureas causan la liberación de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos, lo que puede llevar a una hipoglucemia inducida por sulfonilureas, en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. La sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de las enzimas DPP-4 y no inhibe las enzimas relacionadas estrechamente, DPP-8 o DPP-9, a concentraciones terapéuticas. En un estudio de dos días de duración en pacientes sanos, la administración de sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina en monoterapia incrementó las concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en un grado similar. La co-administración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto adicional sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo. Eficacia clínica y seguridad: En general, el control glucémico mejoró con sitagliptina cuando se utilizó como monoterapia o en combinación con metformina o con insulina. Se han realizado dos ensayos para evaluar la eficacia y la seguridad de sitagliptina en monoterapia. El tratamiento con 100 mg de sitagliptina una vez al día, en monoterapia, logró una mejoría significativa en la HbA1c, en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa postprandial a las 2 horas (GPP a las 2 horas) comparada con placebo, en 2 ensayos, uno de 18 semanas de duración y otro de 24 semanas. Se observó mejoría de los marcadores indirectos (subrogados) de la función de las células β, tales como HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), relación entre proinsulina e insulina, y medidas del grado de respuesta de las células β en la prueba de tolerancia a la comida con muestras frecuentes. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con sitagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no aumentó respecto al basal tras el tratamiento en ningún ensayo, comparado con una pequeña reducción del peso en los pacientes tratados con placebo. Sitagliptina 100 mg una vez al día proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos comparados con placebo en dos estudios de 24 semanas con sitagliptina como tratamiento adicional, uno en combinación con metformina y el otro en combinación con pioglitazona. El cambio en el peso corporal desde el valor basal fue similar al de pacientes tratados con sitagliptina en relación a placebo. En estos ensayos, hubo una incidencia similar de hipoglucemia notificada en los pacientes tratados con sitagliptina o placebo. Se diseñó un ensayo a 24 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a glibenclámid o a glibenclámid en combinación con metformina. La adición de sitagliptina a cualquiera de los dos, glibenclámid sola o glibenclámid y metformina, proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos. Los pacientes tratados con sitagliptina obtuvieron una ganancia modesta de peso corporal comparado con los pacientes tratados con placebo. Se diseñó un ensayo a 26 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la combinación de pioglitazona y metformina. La adición de sitagliptina a pioglitazona y metformina proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos. El cambio en el peso corporal desde el valor basal fue similar al de pacientes tratados con sitagliptina en relación a placebo. La incidencia de hipoglucemia fue similar tanto en pacientes tratados con sitagliptina como con placebo. Se diseñó un ensayo a 24 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a insulina (a dosis estable al menos durante 10 semanas) con o sin metformina (al menos 1.500 mg). La dosis media diaria en pacientes que tomaban insulina pre-mezclada fue de 70,9 U/día. La dosis media diaria en pacientes que tomaban insulina no pre-mezclada (acción intermedia/acción prolongada) fue de 44,3 U/día. La adición de sitagliptina a insulina proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos. No hubo cambios significativos en el peso corporal desde el valor basal en ningún grupo. En un ensayo factorial de 24 semanas controlado con placebo en terapia inicial, sitagliptina 50 mg dos veces al día en combinación con metformina (500 mg o 1.000 mg dos veces al día) logró una mejoría significativa de la glucemia comparada con cualquier monoterapia. La reducción del peso corporal con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina sola o placebo; no hubo cambios frente al valor basal en los pacientes con sitagliptina sola. La incidencia de hipoglucemia fue similar en los grupos de tratamiento.

Tabla 1: Resultados de HbA1c en estudios en monoterapia y con tratamiento de combinación controlados con placebo*

Ensayo	Cambio medio desde el Medida basal de HbA1c (%)	Cambio medio desde el valor basal de HbA1c (%)†	Cambio medio en la HbA1c(%) † corregido con placebo (IC 95%)
Ensayos en monoterapia			
Sitagliptina 100 mg una vez al día [§] (N=195)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8; -0,4)
Sitagliptina 100 mg una vez al día [§] (N=229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0; -0,6)
Ensayos con tratamiento en combinación			
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con metformina [¶] (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8; -0,5)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con pioglitazona [¶] (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con glibenclámid [¶] (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8; -0,3)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con glibenclámid y metformina [¶] (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con pioglitazona + Metformina [¶] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0; -0,5)
Tratamiento inicial (dos veces al día): Sitagliptina 50 mg + metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8; -1,3)
Tratamiento inicial (dos veces al día): Sitagliptina 50 mg + metformina 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3; -1,8)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso de insulina (+metformina) [¶] (N=305)	8,7	-0,6 [‡]	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)

* Toda la población de pacientes tratada (un análisis por intención de tratar).
† Medida de mínimos cuadrados ajustada mediante el estado del tratamiento antihiperglucémico anterior y el valor basal.
‡ p < 0,001 en comparación con placebo o placebo + tratamiento en combinación.
§ HbA1c (%) en la semana 18.
¶ HbA1c (%) en la semana 24.
HbA1c (%) en la semana 26.
§ Medida de mínimos cuadrados ajustada mediante el uso de metformina en la Visita 1 (sí/no), uso de insulina en la Visita 1 (pre-mezclada frente a no pre-mezclada [acción intermedia o acción prolongada]), y el valor basal. Las interacciones del tratamiento por estrato (uso de metformina e insulina) no fueron significativas (p > 0,10).

Se diseñó un estudio a 24 semanas controlado con un comparador activo (metformina para evaluar la eficacia y seguridad de 100 mg de sitagliptina una vez al día (N=528) comparado con metformina (N=522) en pacientes tratados con dieta y ejercicio, con un control glucémico inadecuado y que no habían sido tratados con ningún hipoglucemiante (al menos en los 4 últimos meses). La dosis media de metformina fue de 1.900 mg aproximadamente por día. La reducción en la HbA1c, frente al valor basal medio de 7,2 %, fue de -0,43 % para sitagliptina y de -0,57 % para metformina (análisis Por Protocolo). La incidencia global de reacciones adversas gastrointestinales que se consideraron relacionadas con el fármaco fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con 12,6 % en los pacientes tratados con metformina. La incidencia de hipoglucemia no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (sitagliptina, 1,3 %; metformina, 1,9 %). El peso corporal frente al valor basal se redujo en ambos grupos (sitagliptina -0,6 kg; metformina -1,9 kg). En un ensayo que comparaba la eficacia y la seguridad de la adición de 100 mg de sitagliptina una vez al día o glibenclámid (una sulfonilurea) en pacientes con un control glucémico inadecuado con el tratamiento de metformina en monoterapia, sitagliptina fue similar a la glibenclámid en la reducción de la HbA1c. La dosis media de glibenclámid usada en el grupo comparador, fue de 10 mg al día; aproximadamente el 40 % de los pacientes requirieron una dosis de glibenclámid de < 5 mg/día a lo largo del ensayo. Sin embargo, en el grupo de sitagliptina interrumpieron el tratamiento debido a la falta de eficacia más pacientes que en el grupo de glibenclámid. Los pacientes tratados con sitagliptina mostraron una reducción media significativa del peso corporal frente al valor basal, en comparación con un aumento de peso significativo en los pacientes tratados con glibenclámid (+1,5 frente a +1,1 kg). En este estudio, la relación entre proinsulina e insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y liberación de la insulina, mejoró con sitagliptina y se deterioró con el tratamiento con glibenclámid. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (4,9 %) fue significativamente menor que la del grupo de glibenclámid (32,0 %). Un estudio controlado con placebo de 24 semanas y con 660 pacientes fue diseñado para evaluar la eficacia en el ahorro de insulina y la seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a insulina gástrica con o sin metformina (al menos 1.500 mg) durante la intensificación del tratamiento con insulina. La HbA1c basal fue de 8,74 % y la dosis de insulina basal fue de 37 U/día. Se enseñó a los pacientes a ajustar sus dosis de insulina gástrica en función de los valores de glucosa en ayunas obtenidos por punción en el dedo. En la semana 24, el aumento de la dosis diaria de insulina fue de 19 U/día en los pacientes tratados con sitagliptina y de 24 U/día en los pacientes tratados con placebo. La reducción de la HbA1c en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina (con o sin metformina) fue de -1,31 % en comparación con el -0,87 % en los pacientes tratados con placebo e insulina (con o sin metformina), una diferencia de -0,45 % [IC del 95 %: -0,60; -0,29]. La incidencia de hipoglucemia fue de 25,2 % en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina (con o sin metformina) y de 36,8 % en los pacientes tratados con placebo e insulina (con o sin metformina). La diferencia se debió principalmente a un mayor porcentaje de pacientes en el grupo placebo que experimentaron 3 o más episodios de hipoglucemia (9,4 vs 19,1 %). No hubo diferencia en la incidencia de hipoglucemia grave. Se realizó un ensayo clínico en el que se comparó sitagliptina 25 o 50 mg una vez al día frente a dosis de glibenclámid de 2,5 a 20 mg/día en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. Este ensayo se realizó en 423 pacientes con insuficiencia renal crónica (tasa de filtración glomerular estimada de < 50 ml/min). Después de 54 semanas, la reducción media a partir del valor basal en la HbA1c fue de -0,76 % con sitagliptina y -0,64 % con glibenclámid (análisis por protocolo). En este ensayo, el perfil de eficacia y seguridad de sitagliptina a 25 o 50 mg una vez al día fue generalmente similar al observado en otros ensayos de monoterapia en pacientes con función renal normal. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (6,2 %) fue significativamente menor que en el grupo de glibenclámid (17,0 %). También hubo una diferencia significativa entre los grupos con respecto al cambio en el peso corporal a partir del valor basal (sitagliptina -0,5 kg; glibenclámid +1,2 kg). Se realizó otro estudio clínico en el que se comparó sitagliptina 25 mg una vez al día frente a dosis de glibenclámid de 2,5 a 20 mg/día en 129 pacientes con ERT que estaban en diálisis. Después de 54 semanas, la reducción media a partir del valor basal en la HbA1c fue del -0,72 % con sitagliptina y -0,87 % con glibenclámid. En este ensayo, el perfil de eficacia y seguridad de sitagliptina a 25 mg una vez al día fue generalmente similar al observado en otros ensayos de monoterapia en pacientes con función renal normal. La incidencia de hipoglucemia no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (sitagliptina, 6,3 %; glibenclámid, 10,8 %). En otro ensayo clínico realizado en 91 pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica (clearance de creatinina < 50 ml/min), la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento con sitagliptina a dosis de 25 o 50 mg una vez al día fueron generalmente similares a placebo. Además, después de 12 semanas, las reducciones medias en la HbA1c (sitagliptina -0,59 %; placebo -0,18 %) y en la GPA (sitagliptina -25,5 mg/dl; placebo -3,0 mg/dl) fueron generalmente similares a las observadas en otros ensayos de monoterapia en pacientes con función renal normal (ver Propiedades Farmacocinéticas). El estudio TECOS fue un estudio aleatorizado en 14.671 pacientes en la población por intención de tratar con una HbA1c de ≥ 6,5 a 8,0 % con enfermedad cardiovascular establecida que recibió sitagliptina (7.332) 100 mg al día (o 50 mg al día si la TFG basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) o placebo (7.339) añadido al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y de los factores de riesgo cardiovascular. No se incluyeron en el estudio los pacientes con una TFG < 30 ml/min/1,73 m². La población del estudio incluyó 2.004 pacientes de ≥ 75 años de edad y 3.324 pacientes con insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m²). En el transcurso del estudio, la diferencia total estimada media (desviación estándar) en la HbA1c entre los grupos de sitagliptina y placebo fue de 0,29 % (0,01); IC del 95 % (-0,32, -0,27); p < 0,001. El criterio de valoración principal cardiovascular fue una combinación del primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable. Los criterios de valoración secundarios cardiovasculares incluyeron el primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal; aparición de los componentes individuales del criterio de valoración principal compuesto; la mortalidad por cualquier causa; y la hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva. Tras una mediana de seguimiento de 3 años, sitagliptina, añadido al tratamiento habitual, no aumentó el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos importantes o el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca comparado con el tratamiento habitual sin sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 2).

Tabla 2. Tasas del criterio de valoración cardiovascular compuesto y de los criterios de valoración secundarios claves

	Sitagliptina 100 mg		Placebo		Cociente de riesgos (Hazard Ratio) (IC del 95%)	Valor de P †
	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes - año*	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes - año*		
Análisis de la población por intención de tratar						
Número de pacientes		7.332		7.339		
Criterio de valoración principal compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	<0,001
Criterio de valoración secundario compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal)	745 (10,2)	3,6	851 (11,6)	4,2	0,99 (0,89-1,10)	<0,001
Resultado secundario						
Muerte cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Todos los infartos de miocardio (mortales y no mortales)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Hospitalización por angina inestable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Muerte por cualquier causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Hospitalización por insuficiencia cardíaca ‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

* La tasa de incidencia por 100 pacientes-año se calcula como 100 (número total de pacientes con ≥ 1 acontecimiento durante el período de exposición elegible dividido por el total de pacientes-año de seguimiento).
† Basado en un modelo de Cox estratificado por región. Para los criterios de valoración compuestos, los valores de p corresponden a una prueba de no-inferioridad cuyo objetivo es demostrar que el cociente de riesgos es menor de 1,3. Para todos los demás criterios de valoración, los valores de p corresponden a una prueba de las diferencias en las tasas de riesgo.
‡ El análisis de hospitalización por insuficiencia cardíaca se ajustó por antecedentes de insuficiencia cardíaca al inicio del estudio.

Propiedades farmacocinéticas: Absorción: Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a sujetos sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas (mediana C_{max} T_{max}) 1 a 4 horas después de la dosis. El AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52 μM-hr, la C_{max} fue de 950 nM, la biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es aproximadamente del 87%. Puesto que la coadministración de XLEVEIA con una comida rica en grasa no tuvo efectos sobre la farmacocinética, XLEVEIA puede administrarse con o sin alimentos. El AUC plasmático de sitagliptina aumentó de manera proporcional a la dosis. No se ha establecido la proporcionalidad de la C_{max} y la C_{24h} con la dosis (la C_{max} tuvo un incremento superior que la proporcionalidad con la dosis y la C_{24h} tuvo un incremento menor que la proporcionalidad con la dosis). Distribución: El volumen medio de distribución en estado estacionario

después de la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de sitagliptina en sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38%). Metabolismo: Sitagliptina se elimina fundamentalmente sin modificar en la orina, siendo su metabolismo una vía menor. Aproximadamente el 79% de sitagliptina se excreta sin modificar en la orina. Tras una dosis única oral de 100 mg de sitagliptina, aproximadamente el 16% de la radiocarbonada se excretó en forma de metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos en niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibitoria de la DPP-4 en plasma que ejerce sitagliptina. Los ensayos *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina fue la CYP3A4, con participación de la CYP2C8. Los datos *in vitro* muestran que sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es un inductor de CYP3A4 y CYP1A2. Eliminación: Tras la administración de una dosis oral de [C14] sitagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 100% de la radiocarbonada administrada se eliminó en las heces (13%) o en la orina (87%) durante la semana siguiente a la administración. La ¹⁴C terminal aparente tras una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,1 horas. Sitagliptina se acumula en forma de metabolitos en la orina. Tras un aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min. La eliminación de sitagliptina se produce principalmente por excreción renal y comporta secreción tubular activa. Sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos 3 humano (hOAT-3), que puede participar en la eliminación renal de sitagliptina. No se ha establecido la relevancia clínica del hOAT-3 en el transporte de sitagliptina. Sitagliptina también es sustrato de la glucoproteína p, que también podría intervenir mediando la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína p, no redujo el aclaramiento renal de sitagliptina. Sitagliptina no es un sustrato de OCT2, OAT1 ni de los transportadores PEP1/2. *In vitro*, sitagliptina no inhibió OAT3 (C150-160 µM) ni el transporte mediado por la glucoproteína p (hasta 250 µM) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, sitagliptina tuvo poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que sitagliptina puede ser un ligero inhibidor de la glucoproteína p. Características de los pacientes: La farmacocinética de sitagliptina fue, por lo general, similar en pacientes sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Insuficiencia renal: Se ha realizado un ensayo abierto de dosis únicas para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica, en comparación con pacientes sanos normales como control. El ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal clasificada según el aclaramiento de creatinina en forma moderada (50 a < 90 ml/min), moderada a grave (< 30 ml/min), así como pacientes con ERT en hemodilísis. Los pacientes con insuficiencia renal leve no presentaron un aumento de la concentración plasmática de sitagliptina clínicamente significativo en comparación con los pacientes sanos normales de control. En los pacientes con insuficiencia renal moderada, el AUC plasmático de sitagliptina aproximadamente se duplicó, y aproximadamente se cuadruplicó en los pacientes con insuficiencia renal grave y en los pacientes con ERT que precisen hemodilísis, en comparación con los pacientes sanos normales de control. Sitagliptina se eliminó de manera modesta mediante hemodilísis (13,5 % durante una sesión de hemodilísis de 3 a 4 horas que comenzó 4 horas después de la dosis). Para lograr concentraciones de sitagliptina en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan las siguientes dosis de sitagliptina en función de la insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal grave que requieren diálisis (Ver Posología y Forma de administración). Insuficiencia hepática: No se precisa un ajuste de la dosis de XELEVIA en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación de Child-Pugh ≤ 9). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9). Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no es previsible que la insuficiencia hepática grave altere la farmacocinética de sitagliptina. Pacientes de edad avanzada: No se precisa un ajuste de la dosis en función de la edad. La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de sitagliptina, a juzgar por un análisis de farmacocinética poblacional de los datos de fase I y fase II. Los pacientes de edad avanzada (65 a 80 años) presentaron niveles de concentración de sitagliptina de aproximadamente el 10 % mayores que los de los pacientes más jóvenes. Niños: No se han realizado ensayos con XELEVIA en pacientes pediátricos. Otras características de los pacientes: No se precisa un ajuste de la dosis en función del sexo, la raza o el índice de masa corporal (IMC). Estas características no ejercieron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de sitagliptina, a juzgar por un análisis combinado de datos farmacocinéticos de fase I y un análisis de farmacocinética poblacional de datos de fase I y fase II. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Posología: La dosis es de 100 mg de sitagliptina una vez por día. Cuando se usa en combinación con metformina y un agonista PPARγ puede mantenerse la dosis de metformina y/o del agonista PPARγ y XELEVIA administrarse en forma concomitante. Cuando XELEVIA se usa en combinación con un sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. (Ver Advertencias y Precauciones). Si se omite una dosis de XELEVIA, debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día. Poblaciones especiales: Insuficiencia renal: Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas. Para pacientes con deterioro renal leve (clearance de creatinina [CrCl] ≥ 50 ml/min), no es necesario realizar ajustes en la posología de XELEVIA. Para los pacientes con deterioro renal moderado (CrCl ≥ 30 a < 50 ml/min) la dosis es de 50 mg una vez por día. Para los pacientes con deterioro renal severo (CrCl < 30 ml/min) con enfermedad renal terminal (ERT) que exige hemodilísis o diálisis peritoneal, la dosis de XELEVIA es de 25 mg una vez por día. XELEVIA se puede administrar independientemente de la programación de la hemodilísis. Debido a que hay que realizar un ajuste de la dosis basado en la función renal, se debe controlar la función renal antes de iniciar la terapia con XELEVIA y periódicamente a partir de dicho momento. Insuficiencia hepática: No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado XELEVIA en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener cuidado. (Ver Propiedades Farmacocinéticas). Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de sitagliptina en pacientes de edad avanzada. No se precisa un ajuste de la dosis en función de la edad. Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de sitagliptina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos. Forma de administración: XELEVIA puede tomarse con o sin alimentos. CONTRAINDICACIONES: XELEVIA está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes del producto. (Ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas). ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Generales: XELEVIA no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoadicidosis diabética. Pancreatitis aguda: El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los principales síntomas de esta enfermedad son dolor abdominal persistente que se extiende a dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si se sospecha de pancreatitis, XELEVIA y otros medicamentos potencialmente sospechosos deberían discontinuarse; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con XELEVIA. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Hipoglucemia en combinación con otros medicamentos antihiper glucemiantes: En los ensayos clínicos de XELEVIA en monoterapia y en terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (p.ej., metformina y/o un agonista PPARγ), los índices de hipoglucemia notificados en los pacientes con XELEVIA fueron similares a los de los pacientes con placebo. Sin embargo, es típico con otros agentes antihiper glucemiantes se ha observado hipoglucemia cuando se utilizó sitagliptina en combinación con sulfonilurea o insulina. Por tanto, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. (Ver Posología y Forma de administración). Insuficiencia Renal: Sitagliptina se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones plasmáticas de sitagliptina similares a aquellas de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa, así como en pacientes con enfermedad renal terminal que requieran hemodilísis o diálisis peritoneal (Ver Posología y Forma de administración - Insuficiencia renal). Insuficiencia hepática: No se precisa un ajuste de la dosis de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas. Reacciones de Hipersensibilidad: Ha habido reportes post-comercialización de reacciones seras de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. El comienzo de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros 3 meses posteriores al inicio del tratamiento con XELEVIA, y algunos de los reportes después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, discontinuar XELEVIA, evaluar la posibilidad de otras causas e instituir un tratamiento alternativo para la diabetes. EFECTOS ADVERSOS Y EFECTOS NO DESIADOS: Efectos adversos sobre sitagliptina: Los datos de seguridad de la continuación de algunos ensayos de interacciones clínicas con los significativos por la coadministración de medicamentos es bajo. Los ensayos *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina es la CYP3A4, con contribución de la CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluyendo la vía de la CYP3A4, sólo tiene un pequeño papel en el clearance de sitagliptina. El metabolismo puede tener una función más importante en la eliminación de sitagliptina en el curso de la insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej. ketonazolol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha evaluado en un ensayo clínico. Los ensayos *in vitro* de transporte mostraron que sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína p y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* por probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera bajo. No se ha evaluado *in vivo* la administración concomitante de inhibidores de OAT3. Metformina: La coadministración de dosis repetidas de 1.000 mg de metformina dos veces al día con 50 mg de sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2. Ciclosporina: Se llevó a cabo un ensayo para evaluar el efecto de ciclosporina en la farmacocinética de sitagliptina. Se demostró que la ciclosporina no altera la farmacocinética de sitagliptina. La coadministración de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 500 mg de ciclosporina aumentó los valores de AUC y Cmax de sitagliptina en aproximadamente el 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El clearance renal de sitagliptina no se alteró de forma significativa. Por tanto, no es de esperar que se produzcan interacciones importantes con otros inhibidores de la glucoproteína p. Efectos de sitagliptina sobre otros fármacos: Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la Cmax 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 ni inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En los ensayos clínicos, sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones *in vivo* con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y transportador de cationes orgánicos (OCT). Sitagliptina puede ser un inhibidor moderado de la glucoproteína p *in vivo*. FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA: Embarazo: No existen estudios adecuados sobre el uso de sitagliptina durante el embarazo. Los datos de toxicidad en roedores con niveles de exposición fetalés relacionadas con el tratamiento (costillas ausentes, hipoplásicas y acodadas) en las crías de ratas con una exposición sistémica correspondiente a más de 29 veces la exposición humana. Se observó toxicidad materna en conejos con niveles correspondientes a más de 29 veces la exposición humana. Considerando los elevados márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugieren un riesgo relevante para la reproducción humana. Sitagliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en cantidades considerables

con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS: La influencia de XELEVIA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia. Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa XELEVIA en combinación con una sulfonilurea o con insulina. REACCIONES ADVERSAS: Resumen del perfil de seguridad: Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (4,7 %-13,8 % e insulina (9,6 %). (Ver Advertencias y Precauciones). Tabla de reacciones adversas: Las reacciones adversas se indican a continuación (Tabla 3) clasificadas por sistemas y frecuencia. Las frecuencias 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) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Tabla 3. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina en monoterapia y en la experiencia post-comercialización

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	
Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas * †	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hipoglucemia †	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	Frecuente
Mareo	Poco Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
Estreñimiento	Poco frecuente
Vómitos *	Frecuencia no conocida
Pancreatitis aguda * † †	Frecuencia no conocida
Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante * †	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito *	Poco frecuente
Angioedema * †	Frecuencia no conocida
Erupción cutánea * †	Frecuencia no conocida
Urticaria * †	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea * †	Frecuencia no conocida
Enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson * †	Frecuencia no conocida
Penfigoide bulloso*	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Atralgia*	Frecuencia no conocida
Mialgia*	Frecuencia no conocida
Dolor de espalda*	Frecuencia no conocida
Atrapapia*	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
Función renal alterada*	Frecuencia no conocida
Insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

* Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia post-comercialización.
† Ver Advertencias y Precauciones.
‡ Ver a continuación Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas: Además de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento descritas anteriormente, las reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento y que se producen en al menos un 5%, y más frecuentemente en pacientes tratados con sitagliptina, fueron, infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis. Otras reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento que se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con sitagliptina (sin alcanzar el nivel del 5 %, pero que se produjeron con una incidencia superior al 0,5% y más alta en el grupo de sitagliptina que en el grupo control) fueron artrosis y dolor en las extremidades. Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), gripe (frecuente con insulina (con o sin metformina)), náusea y vómitos (frecuentes con metformina), flatulencia (frecuente con metformina o pioglitazona), estreñimiento (frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), edema periférico (frecuente con pioglitazona o la combinación de pioglitazona y metformina), somnolencia y diarrea (poco frecuentes con metformina) y sequedad de boca (poco frecuente con insulina (con o sin metformina)). Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS: El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≤ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con placebo. DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD: Se ha observado toxicidad renal y hepática en roedores con valores de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana, mientras que el nivel sin efecto corresponde a 19 veces la exposición humana. Se observaron anomalías de los incisivos en ratas con valores de exposición correspondientes a 67 veces la exposición clínica; en base a un ensayo de 14 semanas en ratas, el valor sin efecto para este hallazgo correspondió a una exposición de 58 veces la exposición humana. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. En el perro, a niveles de exposición de aproximadamente 23 veces la exposición clínica, se han observado signos físicos pasajeros relacionados con el tratamiento, algunos de los cuales sugirieron toxicidad neural, tales como respiración con la boca abierta, salivación, vómitos espumosos blancos, ataxia, temblor, disminución de actividad y/o postura encorvada. Además, también se observaron signos histológicos de degeneración ligera o muy ligera de músculos esqueléticos con dosis que dieron lugar a niveles de exposición sistémica correspondientes a aproximadamente 23 veces la exposición humana. El nivel sin efecto para estos hallazgos se observó a una exposición correspondiente a 6 veces la exposición clínica. Sitagliptina no ha demostrado genotoxicidad en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en las ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en la rata, probablemente fue secundaria a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para la situación en el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra que recibieron sitagliptina antes y durante el apareamiento. En un ensayo sobre el desarrollo pre y postnatal realizado en la rata, sitagliptina no mostró efectos adversos. Los ensayos de toxicidad sobre la reproducción mostraron un ligero aumento de la incidencia de malformaciones costales fetales relacionadas con el tratamiento (costillas ausentes, hipoplásicas y acodadas) en las crías de ratas con una exposición sistémica correspondiente a más de 29 veces la exposición humana. Se observó toxicidad materna en conejos con niveles correspondientes a más de 29 veces la exposición humana. Considerando los elevados márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugieren un riesgo relevante para la reproducción humana. Sitagliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en cantidades considerables

(relación leche/plasma de 4:1). **SOBREDOSIFICACION:** Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, la administración de dosis únicas de hasta 800 mg de XELEVIA resultó generalmente bien tolerada. En un estudio a una dosis de 800 mg de XELEVIA se observaron incrementos mínimos en el intervalo QTc, los cuales no se consideraron clínicamente significativos. No hay experiencia en seres humanos con dosis mayores a 800 mg. En ensayos clínicos de Fase I a dosis múltiple, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con dosis de hasta 600 mg de sitagliptina por día durante períodos de hasta 10 días y dosis de 400 mg de sitagliptina por día durante períodos de hasta 28 días. En caso de sobredosis, resulta razonable emplear las medidas de soporte usuales, por ejemplo, remoción del material no absorbido del tracto gastrointestinal, empleo de monitoreo clínico (incluso la obtención de un electrocardiograma), e instituir una terapia de soporte, si se requiere. Sitagliptina resulta dializable en forma modesta. En estudios clínicos, aproximadamente 13,5% de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Se puede considerar la realización de una hemodiálisis prolongada si resulta clínicamente apropiada. Se desconoce si Sitagliptina resulta dializable por diálisis peritoneal. Ante la eventualidad de una mayor dosificación, consultar el Hojalet de Datos de Seguridad de los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez; (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 - 4658-7777. PRESENTACIONES: XELEVIA 25, 50 y 100 mg se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos. **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:** Conservar a temperatura ambiente por debajo de los 30°C, protegido de la luz y la humedad. **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.** Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N.° 5597. Fabricado por: Merck Sharp & Dohme Ltd., North Lane, North End NE23 3JU, Shilton Lane, Cransley, Inglaterra. **INDUSTRIA INGLESA.** Importado por: MSD Argentina S.R.L., Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Directora Técnica: Cristina B. Wieg, Farmacéutica. Distribuido y comercializado por: Gador S.A. Darwin 429, C1414ACUI, Buenos Aires. Tel: (011) 4858-9000. Última Revisión ANMAT: Jul/2016. 0431-ARG-2016-012816 (EMA WC500039054)

XELEVIA MET®. Comprimidos Recubiertos. Xelevia Met XR® Comprimidos de liberación prolongada. Venta bajo receta. **FÓRMULA:** Cada comprimido recubierto de XELEVIA MET 50/500 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 500 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, 50,00 mg; Polivinilpirrolidona, 48,29 mg; Estearil Fumarato de Sodio, 9,10 mg; Lauril Sulfato de Sodio, 3,445 mg; OPADRY® R10 Rosa (85F94203), 17,23 mg. Cada comprimido recubierto de XELEVIA MET 50/850 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 850 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, 96,64 mg; Polivinilpirrolidona, 78,19 mg; Estearil Fumarato de Sodio, 22,34 mg; Lauril Sulfato de Sodio, 5,590 mg; OPADRY® R10 Rosa (85F94202), 27,93 mg. Cada comprimido recubierto de XELEVIA MET 50/1000 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 1000 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, 112,3 mg; Polivinilpirrolidona, 91,0 mg; Estearil Fumarato de Sodio, 26,00 mg; Lauril Sulfato de Sodio, 6,500 mg; OPADRY® R10 Rojo (85F15464), 32,50 mg. (Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Poliethylenglicol 3350, Talco, Óxido de Hierro Rojo, Óxido de Hierro Negro). Cada comprimido de liberación prolongada de XELEVIA MET XR 50/500 mg contiene: Sitagliptina (como sitagliptina fosfato), 50 mg; Metformina clorhidrato, 500,0 mg. Excipientes: Povidona (K29/32), 37,63 mg; Hipromelosa 2208 (K100M), 320,0 mg; Celulosa microcristalina 102, 117,4 mg; Estearil fumarato de sodio, 28,57 mg; Galato de propilo, 1,364 mg; Hipromelosa 2910, 40,16 mg; Polietilenglicol 3350, 8,031 mg; Caolín, 16,06 mg; OPADRY® 20A99171, 27,10 mg; Cera carnauba, 0,032 mg. Cada comprimido de liberación prolongada de XELEVIA MET XR 50/1000 mg contiene: Sitagliptina (como sitagliptina fosfato), 50 mg; Metformina clorhidrato, 1000,0 mg. Excipientes: Povidona (K29/32), 75,27 mg; Hipromelosa 2208 (K100M), 317,6 mg; Dióxido de silicio coloidal, 7,143 mg; Estearil fumarato de sodio, 28,57 mg; Galato de propilo, 0,6821 mg; Hipromelosa 2910, 40,16 mg; Polietilenglicol 3350, 8,031 mg; Caolín, 16,06 mg; OPADRY® 20A91487, 31,15 mg; Cera carnauba, 0,040 mg. Cada comprimido de liberación prolongada de XELEVIA MET XR 100/1000 mg contiene: Sitagliptina (como sitagliptina fosfato), 100,0 mg; Metformina clorhidrato, 1000,0 mg. Excipientes: Povidona (K29/32), 75,27 mg; Hipromelosa 2208 (K100M), 317,6 mg; Dióxido de silicio coloidal, 7,143 mg; Estearil fumarato de sodio, 28,57 mg; Galato de propilo, 1,364 mg; Hipromelosa 2910, 80,31 mg; Polietilenglicol 3350, 16,06 mg; Caolín, 32,13 mg; OPADRY® 20A99172, 33,74 mg; Cera carnauba, 0,040 mg. **ACCIÓN FARMACOLÓGICA.** Hipoglucémico. Acción farmacológica similar a la de la insulina. Combinación de drogas utilizadas en el tratamiento de diabetes: reductoras del nivel de glucemia. **INDICACIONES.** Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2: XELEVIA MET y XELEVIA MET XR están indicados como terapia inicial para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes. XELEVIA MET y XELEVIA MET XR están indicados como adyuvantes 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 o sitagliptina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina. XELEVIA MET y XELEVIA MET XR están indicados como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina y una sulfonilurea y una sulfonilurea. XELEVIA MET y XELEVIA MET XR están indicados como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista PPARγ (es decir, una tiazolidinona) 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 o sitagliptina y un agonista PPARγ. XELEVIA MET y XELEVIA MET XR también están indicados como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado. **ACCIÓN FARMACOLÓGICA.** Tanto XELEVIA MET como XELEVIA MET XR (Sitagliptina/ Metformina Clorhidrato) son la combinación de dos agentes hipoglucémicos con mecanismos de acción complementarios, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), y el clorhidrato de metformina, un miembro de la clase de las biguanidas. Sitagliptina. La Sitagliptina es un inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) altamente activo, potente y selectivo para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2. Los inhibidores de la DPP-4 convierten a una clase de enzimas que actúan como defensores de las incretinas. Al inhibir la enzima DPP-4, sitagliptina incrementa los niveles de dos hormonas incretina activa conocidas, el péptido análogo al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Las incretinas son parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en sangre son normales o se encuentran elevadas, GLP-1 y GIP incrementan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas. GLP-1 también reduce la secreción del glucagón proveniente de las células alfa pancreáticas, lo cual conduce a una menor producción de glucosa hepática. Este mecanismo es diferente al mecanismo observado con las sulfonilureas. Las sulfonilureas provocan la liberación de insulina aún cuando los niveles de glucosa son bajos, lo cual puede conducir a hipoglucemia inducida por la sulfonilurea en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. Sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la DPP-4, que reduce la actividad de estas enzimas, lo que resulta en un efecto farmacológico estrechamente relacionado. Sitagliptina difiere en cuanto a su estructura química y acción farmacológica respecto a los análogos del GLP-1, la insulina, las sulfonilureas o las meglitinidas, biguanidas, agonistas del receptor gamma activados por el proliferador de peroxisoma (PPARγ), los inhibidores de la alfa-glucosidasa, y los análogos de amilina. Clorhidrato de metformina. La metformina es un agente hipoglucémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2 disminuyendo la glucosa tanto basal como plasmática posprandial. Su mecanismo de acción farmacológico es diferente al de otras clases de agentes hipoglucémicos. La metformina disminuye la producción de glucosa hepática, reduce la absorción intestinal de la glucosa, y mejora la sensibilidad a la insulina incrementando la captación y utilización de la glucosa periférica. En contraposición a las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 ni en sujetos normales (salvo en circunstancias especiales, ver PRECAUCIONES, Clorhidrato de metformina) y no provoca hiperinsulinemia. En el tratamiento con metformina la plasmática de insulina que se libera durante el ayuno es menor que la que se libera durante el ayuno y la respuesta a la insulina en plasma durante todo el día pueden disminuir realmente. **FARMACOCINÉTICA.** XELEVIA MET. Los resultados del estudio definitivo de bioequivalencia en sujetos sanos demostraron que los comprimidos en combinación de 50/500 mg, 50/850 mg y 50/1000 mg de XELEVIA MET (sitagliptina/ metformina clorhidrato) son bioequivalentes a la co-administración de las dosis correspondientes de fosfato de sitagliptina (JANUVIA) y clorhidrato de metformina en comprimidos individuales. Debido a que la bioequivalencia está demostrada, en los comprimidos disponibles con combinaciones de dosis mayores y menores, la bioequivalencia es conferida la dosis combinada de 50 mg/850 mg (sitagliptina/metformina). XELEVIA MET XR. Los resultados de un estudio de bioequivalencia realizado con individuos sanos demostraron que XELEVIA MET XR 50 mg/500 mg y 100 mg/1000 mg son bioequivalentes a la coadministración de sus correspondientes dosis de sitagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos individuales. También demostró la bioequivalencia de los comprimidos compuestos de XELEVIA MET XR 50 mg/500 mg y un comprimido de XELEVIA MET XR 100mg/1000 mg. En un estudio cruzado realizado con individuos sanos, el AUC y el Cmax para sitagliptina y el AUC para metformina tras la administración de una única dosis de XELEVIA MET XR 50/500 mg fueron similares a los observados tras la administración de una única dosis de XELEVIA MET 50/500 mg. Luego de la administración de una dosis de XELEVIA MET XR 50/500 mg, el valor medio de Cmax para metformina fue 30% inferior y el Tmax medio fue 4 horas más tarde en comparación con los valores correspondientes tras la administración de una dosis de XELEVIA MET 50/500 mg. Dichas observaciones son consistentes con la liberación modificada de metformina asociada a la formulación de XELEVIA MET XR. Luego de la administración de dos comprimidos de XELEVIA MET XR @ 50 mg/1000 mg una vez al día durante la cena por 7 días en adultos sanos, los niveles estables de sitagliptina y metformina se alcanzaron al día 4 y 5 respectivamente. El Tmax medio en estado estable para sitagliptina y metformina fueron 3 y 8 horas respectivamente. El AUC y el Tmax medio para sitagliptina y metformina fueron 30% superiores y 30,5 y 30,5 minutos más tarde, respectivamente. Absorción. XELEVIA MET Fosfato de sitagliptina. La biodisponibilidad absoluta de la sitagliptina es de aproximadamente 87 %. La co-administración de fosfato de sitagliptina y una dieta rica en grasas no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la sitagliptina. Clorhidrato de metformina. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de clorhidrato de metformina administrado en condiciones de ayuno es de aproximadamente 50-60 %. Los estudios en los que se utilizó dosis únicas orales de comprimidos de clorhidrato de metformina de 500 a 1500 mg, y de 850 a 2550 mg, indican ausencia de proporcionalidad de dosis cuando las mismas se incrementan, debido a disminuciones de la absorción por sobre alteraciones de la eliminación. Los alimentos disminuyen la cantidad y retardan levemente la absorción de metformina, como se observa en las disminuciones del pico de concentración plasmática (Cmax) de aproximadamente 40 %, un 25 % de disminución del área de concentración plasmática versus la curva en el tiempo (ABC), y una prolongación de 35 minutos, en el tiempo de alcance del pico de concentración plasmática (Tmax) cuando se administra una dosis única de 500 mg de clorhidrato de metformina de 850 mg de metformina con alimentos, comparado con el mismo comprimido en la misma concentración administrado solo. La importancia clínica de estas disminuciones se desconoce. XELEVIA MET XR. Tras la administración de XELEVIA MET XR con un alimento rico en grasas, el AUC de sitagliptina no se vio

alterado. El Cmax disminuyó un 17% mientras que el Tmax se mantuvo inalterado en comparación con la administración en ayunas. Con la metformina se observó un incremento en el AUC del 62%, el Cmax disminuyó un 9% y el Tmax medio se reportó 2 horas más tarde en comparación con la administración en ayunas. Distribución. Fosfato de sitagliptina. La media del volumen de distribución en estado estable, luego de la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de sitagliptina a sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina reversible, en su unión a proteínas plasmáticas es baja (38 %). Clorhidrato de metformina. El volumen aparente de distribución de metformina luego de la administración de una única dosis oral en comprimidos de 850 mg clorhidrato de metformina fue en promedio 654 ± 358 L. La metformina se une pobremente a las proteínas plasmáticas, en contraposición a las sulfonilureas que se unen a proteínas en proporciones mayores al 90 %. La metformina se incorpora a los eritrocitos aparentemente en función del tiempo. En las dosis clínicas habituales, y en los esquemas de dosificación de comprimidos de clorhidrato de metformina, las concentraciones estables en plasma de la metformina se alcanzan entre las 24-48 horas y son generalmente inferiores a 1 mcg/mL. Durante estudios clínicos controlados de metformina, los niveles máximos de metformina en plasma no excedieron los 5 mg/ml, aún en las dosis máximas. Metabolismo. Fosfato de sitagliptina. La sitagliptina es primordialmente eliminada sin cambios en la orina, y su paso a metabolitos es menor. Aproximadamente el 79 % de sitagliptina se excretó en la orina. Luego de la administración de una dosis oral de 140C mg de sitagliptina, aproximadamente un 16 % de la radioactividad como metabolitos de sitagliptina. Se detectaron en los niveles de trazado seis metabolitos que no se cree que contribuyan con la actividad inhibitoria en plasma de la DPP-4 de sitagliptina. Los estudios *in vitro* mostraron que la enzima primordialmente responsable por el limitado metabolismo de la sitagliptina fue el CYP3A4, con participación también del CYP2C8. Clorhidrato de metformina. Los estudios de administración de una dosis única intravenosa de metformina en sujetos sanos, demuestran que es excretada sin cambios por orina sin metabolismo hepático (no se identificaron metabolitos en humanos) ni excreción biliar. Eliminación. Fosfato de sitagliptina. Luego de la administración oral de una dosis de 140C sitagliptina en sujetos sanos, se eliminó aproximadamente el 100 % de la radioactividad administrada por materia fecal (13 %) u orina (87 %) dentro de la semana posterior a la dosificación. El tiempo de eliminación aparente tras luego de una dosis oral de sitagliptina de 100 mg fue de aproximadamente 7,6 horas. El clearance renal fue de aproximadamente 100 ml/min. La eliminación de sitagliptina ocurre primordialmente a través de la excreción renal por secreción tubular activa. La sitagliptina es sustrato para el transportador-3 anión orgánico en humanos (hOAT-3), que puede estar involucrado en la eliminación renal de sitagliptina. La relevancia clínica del transporte mediante hOAT-3 de sitagliptina no se ha establecido. Sitagliptina es también sustrato de la p-glicoproteína, que también puede estar involucrada mediando en la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo la ciclosporina, un inhibidor de la p-glicoproteína, no redujo el clearance renal de sitagliptina. Clorhidrato de metformina. El clearance renal es aproximadamente 3,5 veces mayor que el clearance de creatinina, lo que indicaría que la secreción tubular es la principal ruta de eliminación de la metformina. Luego de la administración oral, aproximadamente un 90 % de la droga absorbida se elimina por la vía renal dentro de las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación de aproximadamente 6,2 horas. La vida media de eliminación en sangre es de aproximadamente 7,6 horas, sugiriendo que la masa de eritrocitos puede ser el compartimento de distribución. **POSOLÓGIA Y PRECAUCIONES.** XELEVIA MET debe ser usado en el tratamiento antihiperglucémico con XELEVIA MET debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina. XELEVIA MET debe ser administrado generalmente, dos veces por día con las comidas, aumentando la dosis gradualmente, para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados a la metformina. Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia. En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual de XELEVIA MET consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente. Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina. En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, XELEVIA MET debe iniciarse a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuviera tomando el paciente. Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble con su dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina junto con una sulfonilurea. La dosis de XELEVIA MET consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando XELEVIA MET se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia. Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina y un agonista PPARγ. La dosis de XELEVIA MET consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina. La dosis de XELEVIA MET consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando XELEVIA MET se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. Para las diferentes dosis de metformina, XELEVIA MET está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina clorhidrato o junto con 1.000 mg de metformina clorhidrato. Todos los pacientes deben continuar con su dieta con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta restringida en energía. Pacientes con insuficiencia renal. No debe usarse XELEVIA MET en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min). Pacientes con insuficiencia hepática. No debe usarse XELEVIA MET en pacientes con insuficiencia hepática. Pacientes de edad avanzada. Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, XELEVIA MET debe usarse con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos. Se dispone de datos limitados sobre la seguridad de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 que se recomienda precaución. Población pediátrica. XELEVIA MET no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia en esta población. XELEVIA MET XR. XELEVIA MET XR debe ser administrado una vez al día con las comidas, preferentemente por la noche. La dosis deberá ser aumentada de manera gradual para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados a la metformina. A su vez, la administración de XELEVIA MET XR con las comidas aumenta las concentraciones plasmáticas de metformina. Para preservar sus propiedades de liberación prolongada, los comprimidos no deben triturarse, partirse ni masticarse. Dosis recomendada. La dosis del tratamiento antihiperglucémico con XELEVIA MET XR debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina y 2000 mg de metformina. Tanto la terapia combinada inicial como de mantenimiento deberá ser individualizada y bajo discreción del médico. Pacientes que no estén actualmente bajo tratamiento con insulina o con una combinación de insulina y metformina. La dosis inicial de sitagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina liberación prolongada. Los pacientes que presenten un inadecuado control de la glucemia con dichas dosis de metformina pueden ser titulados gradualmente para evitar los efectos adversos gastrointestinales asociados a la metformina a una dosis diaria máxima recomendada. Pacientes que ya se encuentran bajo tratamiento con metformina. La dosis inicial diaria recomendada de XELEVIA MET XR es 100 mg de sitagliptina y la dosis previamente prescrita de metformina. Paciente que ya se encuentran bajo tratamiento con metformina liberación inmediata 850 mg dos veces al día o 1000 mg dos veces al día. La dosis inicial recomendada de XELEVIA MET XR es dos comprimidos tomados juntos de 50 mg sitagliptina/1000 mg metformina liberación prolongadas una vez al día. Cambio de XELEVIA MET a XELEVIA MET XR. Se recomienda mantener la misma dosis total diaria de sitagliptina y metformina al cambiar de XELEVIA MET a XELEVIA MET XR. Los pacientes que presenten un inadecuado control glucémico con la dosis de metformina, pueden incrementar gradualmente el fin de reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados a la metformina hasta la dosis diaria máxima recomendada. XELEVIA MET XR debe ser administrado con las comidas a fin de reducir los efectos indeseables gastrointestinales asociados a la metformina. XELEVIA MET XR se administra una vez al día junto con la cena preferiblemente. Los comprimidos de XELEVIA MET XR no deben ser triturados, partidos o masticados. XELEVIA MET XR 100 mg/1000 mg deberá ser ingerido como una única tableta una vez al día. Los pacientes que requieran dos comprimidos de XELEVIA MET @ XR ya sea 50 mg/500 mg o 50 mg/1000 mg deberán ingerir ambos comprimidos juntos una vez al día. Pacientes tratados con insulina o un estimulante de liberación de insulina (por ejemplo sulfonilureas). La co-administración de XELEVIA MET XR con insulina o un secretagogo de insulina (ejemplo sulfonilureas) puede requerir dosis más bajas de insulina o del estimulante de liberación de insulina a fin de reducir el riesgo de hipoglucemia. No se han realizado estudios para evaluar específicamente la seguridad y eficacia de XELEVIA MET XR en pacientes tratados con insulina o aglutinantes de insulina. Antes de comenzar o si se ha cambiado a XELEVIA MET XR. Cualquier cambio que se efectúe en la terapia de diabetes debe ser efectuado con precaución y bajo un estrecho monitoreo dado que puede ocurrir alteraciones en el control de la glucemia. **CONTRAINDICACIONES.** XELEVIA MET / XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con: - Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes; - Cetoacidosis diabética, pre-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; - Lactancia. **PRECAUCIONES:** XELEVIA MET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis. En experiencias post-comercialización hubo reportes de pancreatitis aguda en pacientes tratados con metformina. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender o interrumpir el uso de XELEVIA MET XR. Cualquier cambio que se efectúe en la terapia de diabetes debe ser efectuado con precaución y bajo un estrecho monitoreo dado que puede ocurrir alteraciones en el control de la glucemia. **CONTRAINDICACIONES.** XELEVIA MET / XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con: - Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes; - Cetoacidosis diabética, pre-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; - Lactancia. **PRECAUCIONES:** XELEVIA MET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis. En experiencias post-comercialización hubo reportes de pancreatitis aguda en pacientes tratados con metformina. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender o interrumpir el uso de XELEVIA MET XR. Cualquier cambio que se efectúe en la terapia de diabetes debe ser efectuado con precaución y bajo un estrecho monitoreo dado que puede ocurrir alteraciones en el control de la glucemia. **CONTRAINDICACIONES.** XELEVIA MET / XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con: - Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes; - Cetoacidosis diabética, pre-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; - Lactancia. **PRECAUCIONES:** XELEVIA MET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis. En experiencias post-comercialización hubo reportes de pancreatitis aguda en pacientes tratados con metformina. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender o interrumpir el uso de XELEVIA MET XR. Cualquier cambio que se efectúe en la terapia de diabetes debe ser efectuado con precaución y bajo un estrecho monitoreo dado que puede ocurrir alteraciones en el control de la glucemia. **CONTRAINDICACIONES.** XELEVIA MET / XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con: - Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes; - Cetoacidosis diabética, pre-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; - Lactancia. **PRECAUCIONES:** XELEVIA MET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis. En experiencias post-comercialización hubo reportes de pancreatitis aguda en pacientes tratados con metformina. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender o interrumpir el uso de XELEVIA MET XR. Cualquier cambio que se efectúe en la terapia de diabetes debe ser efectuado con precaución y bajo un estrecho monitoreo dado que puede ocurrir alteraciones en el control de la glucemia. **CONTRAINDICACIONES.** XELEVIA MET / XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con: - Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes; - Cetoacidosis diabética, pre-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; - Lactancia. **PRECAUCIONES:** XELEVIA MET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis. En experiencias post-comercialización hubo reportes de pancreatitis aguda en pacientes tratados con metformina. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender o interrumpir el uso de XELEVIA MET XR. Cualquier cambio que se efectúe en la terapia de diabetes debe ser efectuado con precaución y bajo un estrecho monitoreo dado que puede ocurrir alteraciones en el control de la glucemia. **CONTRAINDICACIONES.** XELEVIA MET / XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con: - Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes; - Cetoacidosis diabética, pre-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; - Lactancia. **PRECAUCIONES:** XELEVIA MET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis. En experiencias post-comercialización hubo reportes de pancreatitis aguda en pacientes tratados con metformina. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender o interrumpir el uso de XELEVIA MET XR. Cualquier cambio que se efectúe en la terapia de diabetes debe ser efectuado con precaución y bajo un estrecho monitoreo dado que puede ocurrir alteraciones en el control de la glucemia. **CONTRAINDICACIONES.** XELEVIA MET / XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con: - Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes; - Cetoacidosis diabética, pre-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; - Lactancia. **PRECAUCIONES:** XELEVIA MET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis. En experiencias post-comercialización hubo reportes de pancreatitis aguda en pacientes tratados con metformina. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender o interrumpir el uso de XELEVIA MET XR. Cualquier cambio que se efectúe en la terapia de diabetes debe ser efectuado con precaución y bajo un estrecho monitoreo dado que puede ocurrir alteraciones en el control de la glucemia. **CONTRAINDICACIONES.** XELEVIA MET / XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con: - Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes; - Cetoacidosis diabética, pre-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; - Lactancia. **PRECAUCIONES:** XELEVIA MET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis. En experiencias post-comercialización hubo reportes de pancreatitis aguda en pacientes tratados con metformina. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender o interrumpir el uso de XELEVIA MET XR. Cualquier cambio que se efectúe en la terapia de diabetes debe ser efectuado con precaución y bajo un estrecho monitoreo dado que puede ocurrir alteraciones en el control de la glucemia. **CONTRAINDICACIONES.** XELEVIA MET / XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con: - Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes; - Cetoacidosis diabética, pre-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; - Lactancia. **PRECAUCIONES:** XELEVIA MET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis. En experiencias post-comercialización hubo reportes de pancreatitis aguda en pacientes tratados con metformina. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender o interrumpir el uso de XELEVIA MET XR. Cualquier cambio que se efectúe en la terapia de diabetes debe ser efectuado con precaución y bajo un estrecho monitoreo dado que puede ocurrir alteraciones en el control de la glucemia. **CONTRAINDICACIONES.** XELEVIA MET / XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con: - Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes; - Cetoacidosis diabética, pre-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; - Lactancia. **PRECAUCIONES:** XELEVIA MET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis. En experiencias post-comercialización hubo reportes de pancreatitis aguda en pacientes tratados con metformina. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender o interrumpir el uso de XELEVIA MET XR. Cualquier cambio que se efectúe en la terapia de diabetes debe ser efectuado con precaución y bajo un estrecho monitoreo dado que puede ocurrir alteraciones en el control de la glucemia. **CONTRAINDICACIONES.** XELEVIA MET / XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con: - Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes; - Cetoacidosis diabética, pre-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; - Lactancia. **PRECAUCIONES:** XELEVIA MET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis. En experiencias post-comercialización hubo reportes de pancreatitis aguda en pacientes tratados con metformina. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender o interrumpir el uso de XELEVIA MET XR. Cualquier cambio que se efectúe en la terapia de diabetes debe ser efectuado con precaución y bajo un estrecho monitoreo dado que puede ocurrir alteraciones en el control de la glucemia. **CONTRAINDICACIONES.** XELEVIA MET / XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con: - Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes; - Cetoacidosis diabética, pre-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; - Lactancia. **PRECAUCIONES:** XELEVIA MET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis. En experiencias post-comercialización hubo reportes de pancreatitis aguda en pacientes tratados con metformina. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender o interrumpir el uso de XELEVIA MET XR. Cualquier cambio que se efectúe en la terapia de diabetes debe ser efectuado con precaución y bajo un estrecho monitoreo dado que puede ocurrir alteraciones en el control de la glucemia. **CONTRAINDICACIONES.** XELEVIA MET / XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con: - Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes; - Cetoacidosis diabética, pre-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; - Lactancia. **PRECAUCIONES:** XELEVIA MET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis. En experiencias post-comercialización hubo reportes de pancreatitis aguda en pacientes tratados con metformina. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender o interrumpir el uso de XELEVIA MET XR. Cualquier cambio que se efectúe en la terapia de diabetes debe ser efectuado con precaución y bajo un estrecho monitoreo dado que puede ocurrir alteraciones en el control de la glucemia. **CONTRAINDICACIONES.** XELEVIA MET / XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con: - Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes; - Cetoacidosis diabética, pre-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; - Lactancia. **PRECAUCIONES:** XELEVIA MET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis. En experiencias post-comercialización hubo reportes de pancreatitis aguda en pacientes tratados con metformina. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender o interrumpir el uso de XELEVIA MET XR. Cualquier cambio que se efectúe en la terapia de diabetes debe ser efectuado con precaución y bajo un estrecho monitoreo dado que puede ocurrir alteraciones en el control de la glucemia. **CONTRAINDICACIONES.** XELEVIA MET / XELEVIA MET XR está contraindicado en pacientes con: - Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes; - Cetoacidosis diabética, pre-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; - Lactancia. **PRECAUCIONES:** XELEVIA MET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis. En experiencias post-comercialización hubo reportes de pancreatitis aguda en pacientes tratados con metformina. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender o interrumpir el uso de XELEVIA MET XR. Cualquier cambio que se efectúe en la terapia de diabetes debe ser efectuado con precaución y bajo un estrecho monitoreo dado que puede ocurrir alteraciones

Frecuencia de la reacción adversa por régimen de tratamiento				
Reacción adversa	Sitagliptina con metformina ¹	Sitagliptina con metformina y una sulfonilurea ²	Sitagliptina con metformina y un agonista PPAR γ (rosiglitazona) ³	Sitagliptina con metformina e insulina ⁴
Tiempo de seguimiento	Semana 24	Semana 24	Semana 18	Semana 24
Exploraciones complementarias				
Disminución de la glucemia	Poco frecuentes			
Infecciones e infestaciones				
Infección cutánea por hongos			Poco frecuentes†	
Trastornos del sistema inmunológico				
Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas			Frecuencia no conocida	
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza			Frecuente	Poco frecuente
Somnolencia	Poco frecuente			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipoglucemia†		Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	Poco frecuentes		Frecuentes	
Náuseas	Frecuentes			
Estreñimiento		Frecuentes		
Dolor abdominal superior	Poco frecuentes			
Vómitos	Frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuentes	Frecuencia no conocida*
Sequedad de boca				Poco frecuentes
Pancreatitis aguda			Frecuencia no conocida	
Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante			Frecuencia no conocida	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Edema periférico			Frecuentes†	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos			Frecuentes†	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Angioedema			Frecuencia no conocida	
Erupción cutánea			Frecuencia no conocida	
Urticaria			Frecuencia no conocida	
Vasculitis cutánea			Frecuencia no conocida	
Enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson			Frecuencia no conocida	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia			Frecuencia no conocida	
Mialgia			Frecuencia no conocida	
Dolor en extremidades			Frecuencia no conocida	
Dolor de espalda			Frecuencia no conocida	
Trastornos renales y urinarios				
Función renal alterada			Frecuencia no conocida	
Insuficiencia renal aguda			Frecuencia no conocida	

*En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con metformina o metformina y un agonista PPAR γ , las tasas de hipoglucemia comunicadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en los pacientes que tomaban placebo.

† Observado en un análisis de 54 semanas. *Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia post-comercialización.

Información adicional sobre los principios activos individuales de la combinación a dosis fijas. Sitagliptina. En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez al día con placebo, las reacciones adversas notificadas relacionadas con el fármaco fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos. Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación casual con la medicación que se produjeron en al menos el 5% fueron las infecciones de vías

respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artritis y dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes (> 0,5 % superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control). En los ensayos clínicos, se observó un pequeño aumento del recuento de leucocitos (diferencia de aproximadamente 200 células/microlitro en los leucocitos respecto a placebo; nivel basal medio de leucocitos de aproximadamente 6.600 células/microlitro) debido a un aumento de los neutrófilos. Esta observación se detectó en la mayoría de los ensayos clínicos, aunque no en todos. Este cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante. Durante el tratamiento con sitagliptina no se observaron cambios clínicamente significativos en las constantes vitales ni en los ECG (incluido el intervalo QTc). Metformina. La Tabla 2 presenta las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia. Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE.

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas de metformina identificadas de datos de ensayos clínicos y de post-comercialización

Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Acidosis láctica	Muy raras
Déficit de vitamina B12 ^a	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	
Gusto metálico	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
Síntomas gastrointestinales ^b	Muy frecuentes
Trastornos hepato biliares	
Trastornos de la función hepática, hepatitis	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Urticaria, eritema, prurito	Muy raras

a El tratamiento a largo plazo con metformina se ha relacionado con una reducción de la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit clínicamente significativo de vitamina B12 (p. ej., anemia megaloblástica). b Los síntomas digestivos como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y falta de apetito se producen generalmente al inicio del tratamiento y, en la mayoría de los casos, se resuelven espontáneamente. Metformina liberación prolongada. En un estudio clínico de 24 semanas de duración en el que se administró metformina liberación prolongada o placebo a una terapia de gliburida, las reacciones adversas reportadas en \geq 5% de los pacientes y con una incidencia mayor que el placebo fueron hipoglucemia, diarrea y náuseas. Hallazgos en Pruebas de Laboratorio. Sitagliptina La incidencia de experiencias adversas de laboratorio resultó similar en pacientes tratados con sitagliptina y metformina respecto a pacientes tratados con placebo y metformina. A través de los estudios clínicos, se observó un leve aumento en los recuentos de glóbulos blancos (aproximadamente 200 glóbulos/ microlitro de diferencia en los recuentos de glóbulos blancos respecto a placebo; nivel basal promedio de glóbulos blancos aproximadamente 6.600 glóbulos/ microlitro), debido a un leve incremento en los neutrófilos. Tal observación se efectuó en la mayoría de los estudios, si bien no en todos. Tal cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante. Clorhidrato de metformina. En ensayos clínicos controlados de metformina de 28 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales en las concentraciones de vitamina B12 séricas previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente 7% de los pacientes. Tal disminución, debida posiblemente a interferencias con la absorción de la vitamina B12 por parte del complejo factor intrínseco B12, sin embargo, se encuentra asociada en forma muy extraordinaria con anemia y parece resultar rápidamente reversible con la discontinuación de metformina o con suplementación de vitamina B12 (ver PRECAUCIONES, clorhidrato de metformina). Experiencia post-comercialización. Se han reportado reacciones adversas adicionales durante el período post-comercialización de sitagliptina con o sin metformina y/o en combinación con otra medicación antidiabética. Debido a que estas reacciones se reportaron en forma voluntaria, por un número de población incierto, en general no es posible una estimación precisa de la frecuencia, ni establecer una relación causal con la exposición a la droga. Las reacciones adversas reportadas fueron: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, rash y urticaria; vasculitis cutánea, condiciones cutáneas exfoliativas incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES, sitagliptina, Reacciones de hipersensibilidad), elevaciones de las enzimas hepáticas, pancreatitis aguda incluyendo pancreatitis hemorrágica fatal y no fatal y pancreatitis necrotizante (Ver PRECAUCIONES, Pancreatitis), empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (en algunos casos requiriendo diálisis), infección del tracto respiratorio superior; nasofaringitis, constipación, vómitos, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor de espalda; prurito. SOBREDOSIFICACIÓN. Sitagliptina. Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, la administración de dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina resultó generalmente bien tolerada. En un estudio, y a una dosis de 800 mg de sitagliptina se observaron incrementos mínimos en el intervalo QTc, los cuales no fueron considerados

clínicamente relevantes. No existe experiencia en seres humanos con dosis por encima de los 800 mg. En estudios de dosis múltiples Fase I no se observó ninguna reacción adversa clínica relacionada con la dosis de sitagliptina a dosis de hasta 400 mg por día durante períodos de hasta 28 días. En caso de sobredosis, resulta razonable emplear las medidas de soporte usuales, por ejemplo, remover el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitorio clínico (inclusive obtener un electrocardiograma), e instituir un tratamiento de soporte si fuese necesario. Sitagliptina resulta dializable en forma modesta. En estudios clínicos, se removió aproximadamente 13,5% de la dosis durante una sesión de hemodilisis de 3 a 4 horas. Puede considerarse la realización de una hemodilisis prolongada si resultara clínicamente apropiada. Se desconoce si sitagliptina resulta dializable por diálisis peritoneal. Clorhidrato de metformina. Han ocurrido casos de sobredosis de clorhidrato de metformina, inclusive la ingesta de cantidades superiores a 50 gramos. En aproximadamente 10% de los casos se informó hipoglucemia, si bien no se estableció una relación causal con el clorhidrato de metformina. En aproximadamente 32% de los casos de sobredosis con metformina se informó acidosis láctica (ver PRECAUCIONES, Clorhidrato de metformina). Metformina resulta dializable con un clearance de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones de hemodinamia. Por lo tanto, la hemodilisis puede resultar útil para remover el medicamento acumulado en pacientes en quienes se sospecha una sobredosis de metformina. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 - 4658-7777. PRESENTACIONES. XELEVIA MET 50/500 mg, 50/850 mg y 50/1000 mg se presenta en envases conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos. XELEVIA MET XR 50/500 mg y XELEVIA MET XR 50/1000 mg se presentan en botellas conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos de liberación prolongada. XELEVIA MET XR 100/1000 mg se presenta en botellas conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos de liberación prolongada. CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO. XELEVIA MET Conservar a temperatura por debajo de los 30 °C. Mantener el envase cerrado. XELEVIA MET XR Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C. Mantener el envase cerrado. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N.º 56.543 XELEVIA MET Fabricado por: Patheon Puerto Rico Inc., State Road 670, Km 2.7 - Manatí, Puerto Rico 00674 - Estados Unidos. INDUSTRIA NORTEAMERICANA XELEVIA MET XR Fabricado por: MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC, Road #2, Kilometer 60,3 Sabana Hoyos, Arecibo - Puerto Rico 00688 INDUSTRIA NORTEAMERICANA Importado por: MSD Argentina S.R.L., Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires, Directora Técnica: Cristina B. Wiese, Farmacéutica. Distribuido y comercializado por: Gador S.A., Darwin 429, C1414CUJ, Buenos Aires. Tel.: (011) 4858-9000. Última revisión ANMAT: 27- OCT-2015. WPPI-MK0431A-T-022014.



GADOR EN DIABETES

Xelevia[®]
SITAGLIPTINA

Xelevia Met
SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO

Xelevia Met XR
SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO

Diabesil[®]
Metformina 500 mg

Diabesil[®] AP-500
Metformina 500 mg

Diabesil[®] AP-850
Metformina 850 mg

Diabesil[®] AP-1000
Metformina 1000 mg

NEUROBILETAN[®] 600
ÁCIDO TIÓCTICO

Hipoglut[®] 2
Glimepirida 2 mg

Hipoglut[®] 4
Glimepirida 4 mg

Hipoglut Met[®] 2-500
Glimepirida 2 mg - Metformina 500 mg

Hipoglut Met[®] 2-1000
Glimepirida 2 mg - Metformina 1000 mg

Hipoglut Met[®] 4-1000
Glimepirida 4 mg - Metformina 1000 mg

Sinergia y eficacia para el control de sus pacientes¹

Xelevia[®]
SITAGLIPTINA



1 toma
diaria

PRESENTACIONES:

XELEVIA[®] 100mg
Envases conteniendo
28 comprimidos

XELEVIA[®] 50mg
Envases conteniendo
28 comprimidos

XELEVIA[®] 25mg
Envases conteniendo
28 comprimidos

Xelevia[®] Met
SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO



2 tomas
diarias

PRESENTACIONES:

XELEVIA[®] MET 50/1000mg
Envases conteniendo
28 y 56 comprimidos

XELEVIA[®] MET 50/850mg
Envases conteniendo
28 y 56 comprimidos

XELEVIA[®] MET 50/500mg
Envases conteniendo
28 comprimidos

Xelevia[®] Met XR
SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO



1 vez
al día

PRESENTACIONES:

**XELEVIA[®] MET XR
100/1000mg**
Envases conteniendo
28 comprimidos

**XELEVIA[®] MET XR
50/1000mg**
Envases conteniendo
56 comprimidos

pami 50%
INSSJP

IOMA
Instituto de Obra Médico-Hospitalaria

pap
Preserfar
Asociación de Profesionales



1. Dhillon S. Sitagliptin. A review of its use in the management of type 2 Diabetes Mellitus. Drugs 2010; 70: 489-512.



**GADOR EN
DIABETES**

Gador
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>