

Efficib® y Tesavel®, acumulando 15 años al lado del profesional sanitario<sup>1</sup>.

# EFFICIB® Y TESAVEL®, 15 AÑOS A TU LADO

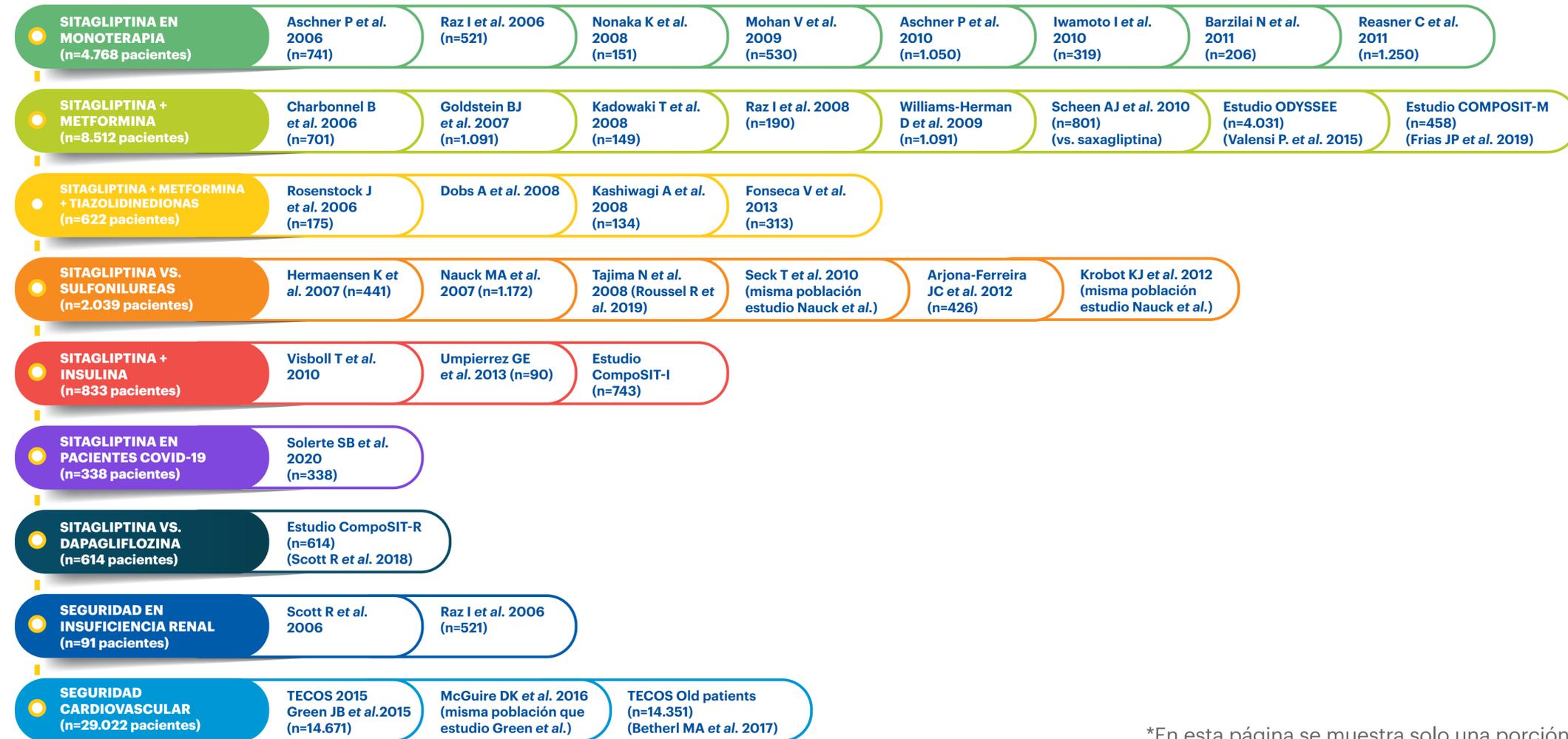
Efficib® y Tesavel®, acumulando 15 años de **EVIDENCIA CIENTÍFICA**<sup>2</sup>.



**394** ensayos clínicos de sitagliptina\*



realizados en más de.. **100.000** pacientes<sup>2</sup>



\*En esta página se muestra solo una porción de los ensayos clínicos.

## Referencias

---

1. Sell-in IQVIA diciembre 2007.
2. Ensayos clínicos sitagliptina. Clinicaltrials.gov. Disponible en:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Diabetes+Mellitus%2C+Type+2&term=SITAGLIPTIN&cntry=&state=&city=&dist=>. Última consulta realizada en diciembre de 2022.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** EFFICIB® 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. EFFICIB® 50 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** EFFICIB® 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene sitagliptina fosfato monohidrato equivalente a 50 mg de sitagliptina y 850 mg de metformina hidrocloreto. EFFICIB® 50 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene sitagliptina fosfato monohidrato equivalente a 50 mg de sitagliptina y 1.000 mg de metformina hidrocloreto. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película (comprimido). EFFICIB® 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película, forma ovalada, de color rosa y con la inscripción “515” en una cara. EFFICIB® 50 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película, forma ovalada, de color rojo y con la inscripción “577” en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: EFFICIB® está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina. EFFICIB® está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea. EFFICIB® está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ) (es decir, una tiazolidindiona) como terapia de combinación triple en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR $\gamma$ . EFFICIB® también está indicado como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado. **4.2 Posología y forma de administración:** Posología: La dosis del tratamiento antihiper glucémico con EFFICIB® se debe individualizar basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina. **Adultos con función renal normal (TFG  $\geq$  90 ml/min).** Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia: En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente. Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina: En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, EFFICIB® se debe iniciar a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando. Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea: La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando EFFICIB® se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR $\gamma$ : La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina: La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando EFFICIB® se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). Para las diferentes dosis de metformina, EFFICIB® está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina hidrocloreto o junto con 1.000 mg de metformina hidrocloreto. Todos los pacientes deben continuar con su dieta recomendada con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día. Poblaciones especiales: *Insuficiencia renal:* No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG]  $\geq$  60 ml/min). Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses. La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG  $<$  60 ml/min. Si no se dispone de la dosis adecuada de EFFICIB®, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija. *Insuficiencia hepática:* No se debe usar EFFICIB® en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2). *Pacientes de edad avanzada:* Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, EFFICIB® se debe usar con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos (ver las secciones 4.3 y 4.4). *Población pediátrica:* EFFICIB® no se debe utilizar en niños y adolescentes de 10 a 17 años debido a su escasa eficacia. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2. No se ha estudiado el uso de EFFICIB® en pacientes pediátricos menores de 10 años. Forma de administración: EFFICIB® se debe administrar dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina. **4.3 Contraindicaciones:** EFFICIB® está contraindicado en pacientes con: - hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver las secciones 4.4 y 4.8); - cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética); pre-coma diabético; - insuficiencia renal grave (TFG  $<$  30 ml/min) (ver sección 4.4); - problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como: - deshidratación, - infección grave, - shock, - administración intravascular de agentes de contraste yodados (ver sección 4.4); - 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. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** General: EFFICIB® no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis aguda: El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de EFFICIB® como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con EFFICIB®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica. En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario. Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver las secciones 4.3 y 4.5). Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ( $<$  7,35), niveles de lactato plasmático aumentados ( $>$ 5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato. Función renal: Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces (ver sección 4.2). Hipoglucemia: Los pacientes que reciben EFFICIB® en combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden tener el riesgo de padecer hipoglucemia. Por tanto, puede ser necesario realizar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o insulina. Reacciones de hipersensibilidad: Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina en informes poscomercialización. Entre estas reacciones están anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones se produjo en los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina y algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento con EFFICIB®, se debe valorar las posibles causas del acontecimiento y se debe instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes (ver sección 4.8). Penfigoide bulloso: Hay informes de poscomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 incluyendo sitagliptina. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, el tratamiento con EFFICIB® se debe interrumpir. Cirugía: EFFICIB® se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable. Administración de medios de contraste yodados: La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de EFFICIB® se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.3 y 4.5). Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada: Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con EFFICIB® que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) se debe evaluar rápidamente para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucemia

<b>TFG ml/min</b>	<b>Metformina</b>	<b>Sitagliptina</b>
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	La dosis máxima diaria es 100 mg.
45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis máxima diaria es 100 mg.
30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis máxima diaria es 50 mg.
< 30	Metformina está contraindicada.	La dosis máxima diaria es 25 mg.

<b>Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina y metformina en monoterapia, y en la experiencia poscomercialización</b>	
<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia de la reacción adversa</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
trombocitopenia	Rara
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas*†	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
hipoglucemia†	Frecuente
disminución/déficit de Vitamina B12†	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
somnolencia	Poco frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
diarrea	Poco frecuente
náuseas	Frecuente
flatulencia	Frecuente
estreñimiento	Poco frecuente
dolor abdominal superior	Poco frecuente
vómitos	Frecuente
pancreatitis aguda*†‡	Frecuencia no conocida
pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante*†	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
prurito*	Poco frecuente
angioedema*†	Frecuencia no conocida
erupción cutánea*†	Frecuencia no conocida
urticaria*†	Frecuencia no conocida
vasculitis cutánea*†	Frecuencia no conocida
enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson*†	Frecuencia no conocida
penfigoide bulloso*	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
artralgia*	Frecuencia no conocida
mialgia*	Frecuencia no conocida
dolor en una extremidad*	Frecuencia no conocida
dolor de espalda*	Frecuencia no conocida
artropatía*	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
función renal alterada*	Frecuencia no conocida
insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

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

†Ver sección 4.4. ‡Ver a continuación *Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS*.

sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce cualquier forma de acidosis, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctoras adecuadas. **Déficit de vitamina B12:** La metformina puede reducir los niveles séricos de vitamina B12. El riesgo de niveles bajos de vitamina B12 aumenta con el incremento de la dosis de metformina, la duración del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo conocidos que causan déficit de vitamina B12. En caso de sospecha de déficit de vitamina B12 (como anemia o neuropatía), se debe vigilar los niveles séricos de vitamina B12. Podría ser necesario el control periódico de la vitamina B12 en pacientes con factores de riesgo de déficit de vitamina B12. Se debe continuar el tratamiento con metformina mientras se tolere, no esté contraindicado y se proporcione un tratamiento correctivo apropiado para el déficit de vitamina B12 en línea con las actuales guías clínicas. **Sodio:** Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) junto con metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2. No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de EFFICIB® con otros medicamentos; sin embargo, sí se han realizado dichos estudios con los principios activos individualmente, es decir, con sitagliptina y metformina por separado. **Uso concomitante no recomendado.** Alcohol: La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática. Medios de contraste yodados: La administración de EFFICIB® se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.3 y 4.4). **Combinaciones que requieren precauciones de empleo:** Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal. El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas frecuentes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (p. ej., el transportador 2 de catión orgánico [OCT2]/inhibidores de extrusión de multifármacos y toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar los beneficios y los riesgos del uso concomitante. Cuando se coadministran tales medicamentos, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha del control glucémico, el ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético. Los glucocorticoides (administrados tanto por vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se debe realizar una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperoglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos. Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperoglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo. **Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina:** Los datos *in vitro* y clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas después de la administración conjunta de otros medicamentos es bajo. Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4, desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico. Los estudios de transporte *in vitro* demostraron que la sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de la sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* por el probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado *in vivo* la administración concomitante de inhibidores de OAT3. **Ciclosporina:** Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la C<sub>máx</sub> de la sitagliptina en aproximadamente un 29 % y un 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de la sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no se debe esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P. **Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos:** **Digoxina:** Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la C<sub>máx</sub> plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina. Los datos *in vitro* sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En ensayos clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, aportando pruebas *in vivo* de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P *in vivo*. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo: No existen datos adecuados sobre la utilización de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción con dosis altas de sitagliptina (ver sección 5.3). Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no se asocia con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). No se debe utilizar EFFICIB® durante el embarazo. Si la paciente desea quedarse embarazada o si se produce un embarazo, el tratamiento se debe interrumpir y cambiar a la paciente lo antes posible a un tratamiento con insulina. **Lactancia:** No se han realizado estudios en animales durante la lactancia con los principios activos combinados de este medicamento. En estudios realizados con los principios activos individualmente, tanto la sitagliptina como la metformina se excretan en la leche de ratas lactantes. La metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si la sitagliptina se excreta en la leche materna. Por tanto, no se debe usar EFFICIB® en mujeres que se encuentren en periodo de lactancia (ver sección 4.3). **Fertilidad:** Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de EFFICIB® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado mareos y somnolencia con la utilización de sitagliptina. Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa EFFICIB® en combinación con una sulfonilurea o con insulina. **4.8 Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad:** No se han realizado estudios clínicos terapéuticos con los comprimidos de EFFICIB®, pero se ha demostrado la bioequivalencia de EFFICIB® con la administración conjunta de sitagliptina y metformina (ver sección 5.2). Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (13,8 %) e insulina (10,9 %). **Tabla de reacciones adversas: Sitagliptina y metformina:** A continuación se enumeran las reacciones adversas por término preferido del MedDRA por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen

como: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Descripción de reacciones adversas seleccionadas:** Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina y metformina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina y metformina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuentes con sulfonilurea o insulina), estreñimiento (frecuentes con sulfonilurea), edema periférico (frecuentes con pioglitazona) y cefalea y sequedad de boca (poco frecuentes con insulina). **Sitagliptina:** En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos. Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5 % fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes ( $>0,5$  % superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control). **Metformina:** Los síntomas gastrointestinales fueron notificados como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso postcomercialización de metformina. Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Otras reacciones adversas asociadas con metformina incluyen sabor metálico (frecuente); acidosis láctica, trastornos de la función hepática, hepatitis, urticaria, eritema y prurito (muy raras). Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE. **Población pediátrica:** En los estudios clínicos realizados con sitagliptina + metformina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue por lo general comparable al observado en adultos. En pacientes pediátricos con o sin insulina de base, la sitagliptina se asoció con un riesgo mayor de hipoglucemia. **Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS:** El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 HbA<sub>1c</sub> y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con placebo. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. **4.9 Sobredosis:** Durante estudios clínicos controlados en pacientes sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En uno de los ensayos clínicos, se observaron aumentos mínimos del QTc, no considerados clínicamente relevantes, con una dosis de 800 mg de sitagliptina. No se dispone de experiencia de tratamiento en ensayos clínicos con dosis superiores a 800 mg. En ensayos a dosis múltiples fase I, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con la administración de sitagliptina a dosis de hasta 600 mg al día durante períodos de hasta 10 días y 400 mg al día durante períodos de hasta 28 días. Una sobredosis elevada de metformina (o riesgos coexistentes de acidosis láctica) puede producir acidosis láctica, que se considera una emergencia médica y se debe tratar en el hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis. En ensayos clínicos, aproximadamente el 13,5 % de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de duración de 3 a 4 horas. Puede valorarse la necesidad de realizar una hemodiálisis prolongada si se considera clínicamente adecuado. Se desconoce si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal. En caso de que se produzca una sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, emplear monitorización clínica (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) e instaurar tratamiento de apoyo si es necesario. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina (E460), Povidona K29/32 (E1201), Laurilsulfato sódico, Estearil fumarato sódico. **Recubrimiento con película:** Alcohol polivinílico, Macrogol 3350, Talco (E553b), Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro rojo (E172), Óxido de hierro negro (E172). **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Período de validez:** 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30°C. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Blísteres opacos (PVC/PE/PVDC y aluminio). Envases de 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 comprimidos recubiertos con película, envase múltiple conteniendo 196 (2 cajas de 98) y 168 (2 cajas de 84) comprimidos recubiertos con película. Envase de 50 x 1 comprimidos recubiertos con película en blíster precortado unidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Países Bajos. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EFFICIB® 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/08/457/001. EU/1/08/457/002. EU/1/08/457/003. EU/1/08/457/004. EU/1/08/457/005. EU/1/08/457/006. EU/1/08/457/007. EU/1/08/457/015. EU/1/08/457/017. EU/1/08/457/019. EU/1/08/457/020. EFFICIB® 50 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/08/457/008. EU/1/08/457/009. EU/1/08/457/010. EU/1/08/457/011. EU/1/08/457/012. EU/1/08/457/013. EU/1/08/457/014. EU/1/08/457/016. EU/1/08/457/018. EU/1/08/457/021. EU/1/08/457/022. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 16/julio/2008. Fecha de la última renovación: 13/marzo/2013. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 06/2023. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRESENTACIONES Y PVP:** EFFICIB® 50 mg/1.000 mg, envase con 56 comprimidos, 28,71 € (PVP+IVA). Con receta médica. Financiado por el SNS con aportación reducida. **12. FECHA DE ELABORACIÓN DEL MATERIAL:** Agosto 2023.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** TESAVEL® 25 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película, redondo, de color rosa, con “221” por una cara. TESAVEL® 50 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película, redondo, de color beige claro, con “112” por una cara. TESAVEL® 100 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película, redondo, de color beige, con “277” por una cara.

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** TESAVEL® 25 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene sitagliptina fosfato monohidrato equivalente a 25 mg de sitagliptina. TESAVEL® 50 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene sitagliptina fosfato monohidrato equivalente a 50 mg de sitagliptina. TESAVEL® 100 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene sitagliptina fosfato monohidrato equivalente a 100 mg de sitagliptina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA:** TESAVEL® 25 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimido recubierto con película, redondo, de color rosa, con “221” por una cara. TESAVEL® 50 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimido recubierto con película, redondo, de color beige claro, con “112” por una cara. TESAVEL® 100 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimido recubierto con película, redondo, de color beige, con “277” por una cara.

**4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** TESAVEL® está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: . Como monoterapia: - en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y para los que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia. . Como terapia oral doble en combinación con: - metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado. - una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no proporcionen un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia. - un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ) (p. ej. tiazolidindiona) cuando el uso de agonista PPAR $\gamma$  es adecuado y en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPAR $\gamma$  solo, 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 PPAR $\gamma$  y metformina cuando el uso de agonista PPAR $\gamma$  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. TESAVEL® 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.

**4.2 Posología y forma de administración: Posología:** La dosis es de 100 mg de sitagliptina una vez al día. Cuando se usa en combinación con metformina y un agonista PPAR $\gamma$  debe mantenerse la dosis de metformina y/o del agonista PPAR $\gamma$  y TESAVEL® administrarse de forma concomitante. Cuando TESAVEL® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4) Si se omite una dosis de TESAVEL®, 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. En pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular (TFG)  $\geq 60$  a  $< 90$  ml/min  $\geq 50$  ml/min), no se requiere un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG  $\geq 45$  a  $< 60$  ml/min) no se requiere un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG  $\geq 30$  a  $< 45$  ml/min) la dosis de TESAVEL es de 50 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave TFG  $> 15$  a  $< 30$  ml/min o con enfermedad renal terminal (TFG  $< 15$  ml/min), incluidos aquellos que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de TESAVEL® es 25 mg una vez al día. El tratamiento puede ser administrado sin tener en cuenta el tiempo de diálisis. Debido a que hay un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con TESAVEL® y posteriormente de forma periódica. **Insuficiencia hepática:** No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado TESAVEL® en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener cuidado (ver sección 5.2). 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. **Pacientes de edad avanzada:** No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad. **Población pediátrica:** Sitagliptina no se debe utilizar en niños y adolescentes de 10 a 17 años debido a su escasa eficacia. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2. No se ha estudiado el uso de sitagliptina en pacientes pediátricos menores de 10 años. **Forma de administración:** TESAVEL® puede tomarse con o sin alimentos.

**4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver las secciones 4.4 y 4.8).

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: Generales:** No debe utilizarse TESAVEL® en pacientes con diabetes tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. **Pancreatitis aguda:** El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de TESAVEL® como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con TESAVEL®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. **Hipoglucemia cuando se usa en combinación con otros medicamentos antihiper glucemiantes:** En los ensayos clínicos de TESAVEL® en monoterapia y en terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (p.ej., metformina y/o un agonista PPAR $\gamma$ ), los índices de hipoglucemia notificados con sitagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Se ha observado hipoglucemia cuando se usa sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por tanto, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.2). **Insuficiencia renal:** Sitagliptina se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones de sitagliptina en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con TFG  $< 45$  ml/min, así como en pacientes con ERT que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver las secciones 4.2 y 5.2). 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. **Reacciones de hipersensibilidad:** Se han recogido notificaciones poscomercialización de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones ocurrió en los tres primeros meses desde el inicio del tratamiento, algunos casos sucedieron después de la primera dosis. Si hay sospecha de una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento con TESAVEL®. Se deben evaluar otras causas potenciales del acontecimiento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes. **Penfigoide bulloso:** Hay informes de poscomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 incluyendo sitagliptina. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, el tratamiento con TESAVEL se debe interrumpir. **Sodio:** Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Efectos de otros fármacos sobre sitagliptina:** Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas 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, solo tiene un pequeño papel en el aclaramiento 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. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o con ERT. El efecto de los inhibidores potentes de la CYP3A4, en caso de insuficiencia renal, 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 la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína p, sobre la farmacocinética de sitagliptina. La coadministración de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó los valores de AUC y C<sub>max</sub> de sitagliptina en aproximadamente el 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento 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 C<sub>max</sub> plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina. Los datos *in vitro* sugieren que 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*.

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia: Embarazo:** No hay datos adecuados sobre el uso de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Ante la falta de datos en humanos, no debe utilizarse TESAVEL® durante el embarazo. **Lactancia:** Se desconoce si sitagliptina se excreta en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado la excreción de sitagliptina en la leche materna. No debe utilizarse TESAVEL® durante la lactancia. **Fertilidad:** Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes.

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia

<b>Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina en monoterapia y en la experiencia poscomercialización</b>	
<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia de la reacción adversa</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Trombocitopenia	Rara
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas*†	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Hipoglucemia†	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Dolor de cabeza	Frecuente
Mareo	Poco frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Estreñimiento	Poco frecuente
Vómitos*	Frecuencia no conocida
Pancreatitis aguda*††	Frecuencia no conocida
Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante*†	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Prurito*	Poco frecuente
Angioedema*†	Frecuencia no conocida
Erupción cutánea*†	Frecuencia no conocida
Urticaria*†	Frecuencia no conocida
Asculitis cutánea*†	Frecuencia no conocida
Enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson*†	Frecuencia no conocida
Penfigoide bulloso*	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Artralgia*	Frecuencia no conocida
Mialgia*	Frecuencia no conocida
Dolor de espalda*	Frecuencia no conocida
Artropatía*	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Función renal alterada*	Frecuencia no conocida
Insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

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

†Ver sección 4.4. ††Ver a continuación. *Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.*

de TESAVEL® 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 TESAVEL® en combinación con una sulfonilurea o con insulina. **4.8 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 sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas:** Las reacciones adversas se indican a continuación (Tabla 1) clasificadas por sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **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]). **Población pediátrica:** En los ensayos clínicos realizados con sitagliptina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue comparable al observado en adultos. **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  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 HbA<sub>1c</sub> y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con placebo. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el **Apéndice V. 4.9 Sobredosis:** Durante los ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En un ensayo con una dosis de 800 mg de sitagliptina, se observaron aumentos mínimos del QTc, que no se consideraron clínicamente relevantes. No hay experiencia con dosis mayores de 800 mg en ensayos clínicos. En ensayos clínicos de Fase I a dosis múltiples, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con dosis de hasta 600 mg de sitagliptina por día durante periodos de hasta 10 días y dosis de 400 mg de sitagliptina por día durante periodos de hasta 28 días. En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, realizar un seguimiento clínico (incluido hacer un electrocardiograma) y, en caso necesario, instaurar un tratamiento de soporte. Sitagliptina se dializa modestamente. En los ensayos clínicos, se eliminó aproximadamente el 13,5 % de la dosis durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Si es clínicamente apropiado, puede considerarse una hemodiálisis prolongada. Se desconoce si sitagliptina es dializable mediante diálisis peritoneal. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes: Núcleo del comprimido:** celulosa microcristalina (E460), hidrogenofosfato de calcio anhidro (E341), croscarmelosa sódica (E468), estearato de magnesio (E470b), fumarato de estearilo y sodio. **Recubrimiento con película:** alcohol polivinílico, macrogol 3350, talco (E553b), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172). **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Periodo de validez:** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** blísteres opacos (PVC/PE/PVDC y aluminio). Envases de 14, 28, 30, 56, 84, 90 o 98 comprimidos recubiertos con película y 50 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísteres precortados unidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Países Bajos. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** TESAVEL® 25 mg comprimidos recubiertos con película: EU/1/07/435/00. EU/1/07/435/002. EU/1/07/435/003. EU/1/07/435/004. EU/1/07/435/005. EU/1/07/435/006. EU/1/07/435/019. EU/1/07/435/020. TESAVEL® 50 mg comprimidos recubiertos con película: EU/1/07/435/007. EU/1/07/435/008. EU/1/07/435/009. EU/1/07/435/010. EU/1/07/435/011. EU/1/07/435/012. EU/1/07/435/021. EU/1/07/435/022. TESAVEL® 100 mg comprimidos recubiertos con película: EU/1/07/435/013. EU/1/07/435/014. EU/1/07/435/015. EU/1/07/435/016. EU/1/07/435/017. EU/1/07/435/018. EU/1/07/435/023. EU/1/07/435/024. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 10/enero/2008. Fecha de la última renovación: 20/septiembre/2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 09/2021. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRESENTACIONES Y PVP:** TESAVEL® 100 mg, envase con 28 comprimidos, 31,21 € (PVP+IVA). TESAVEL® 100 mg, envase con 56 comprimidos, 62,43 € (PVP+IVA). TESAVEL® 50 mg, envase con 28 comprimidos, 16,78 € (IVA). TESAVEL® 25 mg, envase con 28 comprimidos, 8,40 € (IVA). Con receta médica. Financiado por el SNS con aportación reducida. †TESAVEL® (Sitagliptina) es una marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EEUU. **12. FECHA DE ELABORACIÓN DEL MATERIAL:** Agosto 2023.