NEDAL® S 10/50

DAPAGLIFLOZINA
(como propanodiol monohidrato) 10,000 mg;
SITAGLIPTINA
(como fosfato monohidrato) 50,000 mg.

COMPRIMIDOS BICAPA RECUBIERTOS

NEDAL® S 10/100

DAPAGLIFLOZINA
(como propanodiol monohidrato) 10,000 mg;
SITAGLIPTINA
(como fosfato monohidrato) 100,000 mg.

COMPRIMIDOS BICAPA RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULAS

NEDAL S 10/50
Cada comprimido bicapa recubierto contiene:
Dapagliflozina (como propanodiol monohidrato) 10,000 mg; Sitagliptina (como fosfato monohidrato) 50,000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 243,250 mg, povidona K30 17,400 mg, croscarmelosa sódica 46,000 mg, crospovidona 69,000 mg, dióxido de silicio coloidal 2,300 mg, estearato magnesio 5,500 mg, Opadry II blanco 11,800 mg (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 4,720 mg, dióxido de titanio 2,950 mg, polietilenglicol 3000 2,384 mg, talco 1,746 mg); óxido de hierro amarillo 0,200 mg.

NEDAL S 10/100
Cada comprimido bicapa recubierto contiene:
Dapagliflozina (como propanodiol monohidrato) 10,000 mg; Sitagliptina (como fosfato monohidrato) 100,000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 301,400 mg, povidona K30 26,400 mg, croscarmelosa sódica 64,000 mg; crospovidona 96,000 mg, dióxido de silicio coloidal 3,200 mg, estearato de magnesio 8,200 mg, Opadry II blanco 15,733 mg (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 6,293 mg, dióxido de titanio 3,933 mg, polietilenglicol 3000 3,178 mg, talco 2,329 mg), óxido de hierro amarillo 0,267 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiantes orales combinados.
Código ATC: A10BD29

INDICACIONES

NEDAL S esta indicado en combinación con dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos (18 años de edad o mayores) con diabetes mellitus tipo 2, cuando el tratamiento con dapagliflozina y sitagliptina es apropiado.
NEDAL S debe ser usado en combinación con metformina salvo que este contraindicada o no sea tolerada.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.

Mecanismo de acción de NEDAL S
NEDAL S es una combinación dapagliflozina y sitagliptina, que poseen mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico. La dapagliflozina, un inhibidor selectivo del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2), inhibe la reabsorción renal de glucosa independientemente de la insulina. La sitagliptina, mediante la inhibición selectiva de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) aumenta la secreción de insulina mediada por glucosa (efecto incretina). La acción de ambos medicamentos está regulada por los niveles de glucosa plasmática.

Mecanismo de acción de dapagliflozina
Dapagliflozina es un inhibidor muy potente, selectivo y reversible (Ki: 0,55 nM) del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2). Dapagliflozina bloquea la reabsorción de la glucosa filtrada desde el segmento S1 del túbulo renal, reduciendo de forma eficaz la glucosa en sangre de forma dependiente de la glucosa e independiente de la insulina. Dapagliflozina mejora los niveles de glucosa en plasma tanto en ayunas como postprandial reduciendo la reabsorción renal de la glucosa, lo que conduce a la excreción de glucosa en orina. El aumento de la excreción urinaria de glucosa con la inhibición del trasportador SGLT2 produce una diuresis osmótica y puede resultar en una reducción en la presión arterial sistólica.

Mecanismo de acción de sitagliptina
Sitagliptina 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 insulinotrópico 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.

Efectos farmacodinámicos
Dapagliflozina:
El efecto glucosúrico de dapagliflozina se observa después de la primera dosis, es continuo durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene a lo largo de todo el tratamiento. Se observaron aumentos de la cantidad de glucosa excretada en la orina en sujetos sanos y en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 después de la administración de dapagliflozina. Se excretaron aproximadamente 70 g de glucosa en orina al día (equivalente a 280 Kcal/día) con una dosis de dapagliflozina de 10 mg/día en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 durante 12 semanas. Se observaron indicios de una excreción de la glucosa sostenida en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina 10 mg/día hasta 2 años. La excreción urinaria de ácido úrico también aumentó de forma transitoria (durante 3-7 días) y estuvo acompañada de una reducción mantenida de la concentración sérica de ácido úrico. A las 24 semanas, las reducciones de las concentraciones séricas de ácido úrico fueron de -48,3 a -18,3 micromoles/l (-0,87 a -0,33 mg/dl).

Sitagliptina:
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 α 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 elevaciones de glucosa por encima de lo normal. Además, el GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia. La actividad del GLP-1 y del 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. El mecanismo glucosa dependiente de sitagliptina es diferente al mecanismo de las sulfonilureas; el cual incrementa la liberación de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos y puede llevar a hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. La sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4 y no inhibe las enzimas relacionadas estrechamente, DPP-8 o DDP-9, a concentraciones terapéuticas.

FARMACOCINÉTICA

Dapagliflozina:
Absorción
La dapagliflozina se absorbió bien y con rapidez tras su administración oral. Los alimentos no

afectan su absorción. Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) de dapagliflozina se alcanzaron normalmente a las 2 horas siguientes tras su administración en ayunas. La media geométrica en estado estacionario de los valores de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC_τ de dapagliflozina tras la administración de dosis de 10 mg de dapagliflozina una vez al día, fueron de 158 ng/ml y 628 ng h/ml, respectivamente. La biodisponibilidad oral absoluta de dapagliflozina tras la administración de una dosis de 10 mg es del 78%.

Distribución
La dapagliflozina se une a las proteínas en un 91% aproximadamente. La unión a las proteínas no se modificó en presencia de diversas enfermedades (p. ej., insuficiencia renal o hepática). El volumen de distribución en estado estacionario de dapagliflozina fue de 118 l.

Biotransformación
La dapagliflozina se metaboliza extensamente y produce principalmente dapagliflozina 3-O-glucurónido, un metabolito inactivo. Ni dapagliflozina 3-O-glucurónido ni otros metabolitos contribuyen a los efectos hipoglucemiantes. La formación de dapagliflozina 3-O-glucurónido está mediada por la UGT1A9, una enzima presente en el hígado y el riñón, y el metabolismo mediado por el CYP es una vía de aclaramiento menor en humanos.
En estudios in vitro, dapagliflozina no inhibió las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y tampoco indujeron CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por tanto, no se espera que dapagliflozina altere el aclaramiento metabólico de medicamentos que se administren conjuntamente que sean metabolizados por dichas enzimas.

Eliminación
Después de la administración de una dosis oral única de dapagliflozina 10 mg a sujetos sanos, la semivida terminal plasmática media (t1/2) de dapagliflozina fue de 12,9 horas. El aclaramiento sistémico total medio de dapagliflozina administrada vía intravenosa fue de 207 ml/min. La dapagliflozina y sus metabolitos relacionados se eliminan fundamentalmente mediante excreción urinaria y menos del 2% como dapagliflozina intacta.

Linealidad
La exposición a dapagliflozina se incrementó de forma proporcional al aumento de la dosis de dapagliflozina en el intervalo de 0,1 a 500 mg, y su farmacocinética no cambió con el tiempo con la administración diaria repetida durante un periodo de hasta 24 semanas.

Sitagliptina:
Absorción
Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a sujetos sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de $T_{\text{máx}}$) 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52 μM•hr, la $C_{\text{máx}}$ fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es de aproximadamente el 87%, con una vida media de 12 hs. Puesto que la coadministración de sitagliptina con una comida rica en grasa no tuvo efectos sobre la farmacocinética, por lo que puede administrase con o sin alimentos.
El AUC plasmático de sitagliptina aumentó de manera proporcional a la dosis. No se ha establecido la proporcionalidad de la $C_{\text{máx}}$ y la C24h con la dosis (la $C_{\text{máx}}$ tuvo un incremento superior que la proporcionalidad con la dosis y la C24h 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%).
Biotransformación
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 oral de [C14] sitagliptina, aproximadamente el 16% de la radioactividad 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 radioactividad administrada se eliminó en las heces (13%) o en la orina (87%) durante la semana siguiente a la administración. El T1/2 terminal aparente tras una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. Sitagliptina sólo se acumula de forma mínima tras dosis repetidas. El clearance 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 substrato 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 clearance renal de sitagliptina. Sitagliptina no es un sustrato de OCT2, OAT1 ni de los transportadores PEPT1/2. In vitro, sitagliptina no inhibió OAT3 (CI50=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.
Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
Dapagliflozina:
En el estado estacionario (20 mg de dapagliflozina una vez al día durante 7 días), los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (determinada por el aclaramiento plasmático de iohexol) tuvieron exposiciones sistémicas medias a dapagliflozina que fueron un 32%, 60% y 87% superiores, respectivamente, a las observadas en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas en estado estacionario dependió en gran medida de la función renal y 85, 52, 18 y 11 g de glucosa/día fueron excretados por sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal o insuficiencia leve, moderada o grave, respectivamente. No se conoce el efecto de la hemodiálisis en la exposición a la dapagliflozina.
Sitagliptina:
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 deterioro renal crónico, en comparación con pacientes sanos normales como control. El ensayo incluyó a pacientes con deterioro renal leve, moderado y grave, así como pacientes con ERT en hemodiálisis. Además, los efectos del deterioro renal sobre la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 y deterioro renal leve, moderado y grave (incluso ERT) fueron evaluados mediante análisis de farmacocinética poblacional.
Comparado con los voluntarios sanos normales de control, el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 1,2 veces y 1,6 veces en pacientes con deterioro renal leve (TFG ≥ 60 a < 90 ml/min) y pacientes con deterioro renal moderado (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), respectivamente. Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente relevantes, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.
En los pacientes con deterioro renal moderado (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min), el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces y a 4 veces en los pacientes con deterioro renal grave (TFG < 30 ml/min), incluso en los pacientes con ERT en hemodiálisis. Sitagliptina se eliminó de manera modesta mediante hemodiálisis (13,5% durante una sesión de hemodiálisis 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 dosis menores en pacientes con TFG < 45 ml/min.
Insuficiencia hepática
Dapagliflozina:
En los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh), los valores medios de $C_{\text{máx}}$ y AUC de dapagliflozina fueron hasta un 12% y un 36% mayores, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos equiparados. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. En los sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) la $C_{\text{máx}}$ y el AUC medios de dapagliflozina fueron un 40% y un 67% mayores que en los controles sanos equiparados, respectivamente.
Sitagliptina:
No se precisa un ajuste de la dosis de sitagliptina en pacientes con deterioro hepático leve o moderado (puntuación de Child-Pugh ≤ 9). No existe experiencia clínica en pacientes con deterioro hepático grave (puntuación de Child-Pugh > 9). Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no es previsible que el deterioro hepático grave altere la farmacocinética de sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada
Dapagliflozina:
No hay un aumento clínicamente significativo en la exposición únicamente en función de la edad en sujetos de hasta 70 años de edad. Sin embargo, cabe esperar un aumento en la exposición debido a la disminución en la función renal relacionada con la edad. No hay suficientes datos para sacar conclusiones sobre la exposición en pacientes > 70 años de edad.

Sitagliptina:
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 unas concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19% mayores que los pacientes más jóvenes.

Otras características de los pacientes (Sexo, raza, peso corporal)
Dapagliflozina:
Se ha calculado que el AUCss medio de dapagliflozina en mujeres es aproximadamente un 22% superior que en los hombres. No hay diferencias clínicamente significativas en las exposiciones sistémicas entre las razas blanca, negra o asiática. Se ha observado que la exposición a dapagliflozina disminuye con el aumento de peso. En consecuencia, los pacientes con bajo peso corporal pueden presentar una exposición ligeramente aumentada y los pacientes con pesos elevados, una exposición ligeramente disminuida. Sin embargo, las diferencias en la exposición no se consideraron clínicamente significativas.

Sitagliptina
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.

Datos preclínicos sobre seguridad
La administración directa de dapagliflozina en ratas jóvenes recién destetadas y la exposición indirecta durante el final de la gestación (correspondientes al segundo y tercer trimestre del embarazo humano en relación a la maduración renal) y la lactancia, se asociaron a una mayor incidencia y/o gravedad de las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales en la progenie.
En un estudio de toxicidad en animales jóvenes, cuando se administró dapagliflozina directamente a ratas jóvenes desde el día 21 después del nacimiento hasta el día 90 después del nacimiento, se notificaron dilataciones pélvicas y tubulares renales (con aumentos del peso renal así como un aumento macroscópico del volumen renal relacionado con la dosis) se notificaron para todos los niveles de dosis; la exposición de las crías tratadas con la dosis más baja fue ≥ 15 veces superior a la exposición observada con la dosis máxima recomendada en humanos. Las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales observadas en los animales jóvenes no revirtieron totalmente durante un periodo de recuperación de aproximadamente 1 mes. Dapagliflozina fue administrada a ratas gestantes desde el día 6 de la gestación hasta el día 21 después del parto y las crías estuvieron expuestas indirectamente dentro del útero y durante la lactancia. Se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de la dilatación pélvica renal en la progenie adulta de madres tratadas, aunque solo con la dosis máxima evaluada (la exposición a dapagliflozina en madres y crías fue 1.415 y 137 veces, respectivamente, los valores en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH]). Los efectos tóxicos adicionales para el desarrollo se limitaron a reducciones del peso corporal de las crías relacionadas con la dosis, y se observaron solo a dosis ≥ 15 mg/kg/día (correspondientes a una exposición de las crías ≥ 29 veces mayor que el valor observado con la DMRH). La toxicidad materna fue evidente solo con la máxima dosis evaluada y se limitó a una reducción transitoria del peso corporal y del consumo de alimento en la administración. El nivel sin efectos adversos observables (NOAEL) de toxicidad para el desarrollo se asoció a una exposición sistémica materna aproximadamente 19 veces mayor que la exposición a los valores en humanos a la DMRH.
En estudios de desarrollo embrio fetal realizados en el conejo, dapagliflozina no causó toxicidad materna ni toxicidad en el desarrollo con ninguna de las dosis analizadas; la dosis máxima evaluada se asoció a una exposición sistémica 1191 veces la DMRH. En ratas, dapagliflozina no tuvo efectos embrioletales ni teratógenos con exposiciones hasta 1441 veces a los valores en humanos a la DMRH.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de **Nedal S** es de un comprimido de 10 mg de dapagliflozina y 50 ó 100 mg de sitagliptina /una vez al día, en cualquier momento del día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben ser tragados enteros
Si se omite una dosis de **Nedal S** debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
NEDAL S No debe usarse en pacientes con tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) <45 mL/min/1,73 m^2. La función renal debe ser evaluada previo a la iniciación de **NEDAL S** y periódicamente de allí en adelante. Para pacientes con TFGe <45 mL/min/1,73 m^2 que requieran ajuste de la dosis de sitagliptina, se debe considerar el uso de los mono-componentes a la dosis apropiada o agentes terapéuticos alternativos.

Insuficiencia hepática
Este medicamento se puede utilizar en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada se deben evaluar antes del inicio del tratamiento y durante el mismo. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada
Si bien no hay restricción en función solo de la edad, se deben tener en cuenta la función renal y el riesgo de depleción del volumen en pacientes de edad avanzada (> 65 años).
Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes de 0 a < 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración
NEDAL S se toma por vía oral una vez al día. Se puede tomar a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros.

Si se olvida una dosis y han de transcurrir > 12 horas hasta la próxima dosis, se debe tomar esa dosis.
Si se olvida una dosis y han de transcurrir < 12 horas hasta la próxima dosis, no tome la dosis olvidada; y tome la próxima dosis a la hora que habitualmente le corresponda.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos (dapagliflozina, sitagliptina) o a alguno de los excipientes de este medicamento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General
No se debe utilizar **NEDAL S** en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Uso en pacientes con insuficiencia renal
NEDAL S no debe usarse en pacientes con una TFGe<45 mL/min/1,73 m^2. La función renal debe ser evaluada previo a la iniciación de **NEDAL S** y periódicamente de allí en adelante.
La Dapagliflozina incrementa la creatinina sérica y disminuye la TFGe. Estas anormalidades de la función renal pueden ocurrir al iniciar la dapagliflozina. Los pacientes con hipovolemia pueden ser mas susceptibles a estos cambios.

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrio electrolítico
Debido al mecanismo de acción de dapagliflozina, **NEDAL S** aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciado en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con riesgo de depleción del volumen (p.ej., que estén recibiendo diuréticos del asa) o presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal aguda con náuseas, vómitos o diarrea).
Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.
Para los pacientes que estén recibiendo **NEDAL S**, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (p. ej., exploración física, medición de la presión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Cetoacidosis
NEDAL S no debe usarse para el tratamiento de la cetoacidosis diabética (CAD)
Se han notificado reportes de cetoacidosis incluida CAD, incluyendo casos potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores de la SGLT2, incluida dapagliflozina, en ensayos clínicos y tras la comercialización. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina. El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de suspender inmediatamente el tratamiento con **NEDAL S**. Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado. Antes de iniciar el tratamiento con **NEDAL S**, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.
Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.
No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.
La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Cirugía
El tratamiento con **NEDAL S** debe cesar previo a cirugía mayor. Se debe requerir un incremento en otros agentes que bajan la glucosa durante ese tiempo. Los pacientes que programados para cirugías no urgentes que no hallan interrumpido **NEDAL S** deben ser revalorados y debe considerarse posponer el procedimiento.

Infecciones del tracto urinario
La excreción urinaria de glucosa puede asociarse con un aumento del riesgo de infección urinaria; por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de interrumpir temporalmente **NEDAL S** durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.
En estudios pos-comercialización se han notificado infecciones del tracto urinario graves incluyendo urosepsis y pielonefritis que requirieron la hospitalización de pacientes en tratamiento con dapagliflozina y otros inhibidores de SGLT2. El tratamiento con inhibidores de SGLT2 aumenta el riesgo de infecciones del tracto urinario. Los pacientes con síntomas y signos de infecciones del tracto urinario se deben valorar y tratar con rapidez, si está indicado. Se han incluido eventos serios como hospitalizaciones, múltiples cirugías y muerte.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)
Se han reportado casos post-marketing de fascitis necrotizante del perineo (tambien conocida como gangrena de Fournier) una rara pero seria infección necrotizante que puede comprometer la vida en paciente mujeres y varones con diabetes mellitus tratados con inhibidores SGLT2, incluyendo dapagliflozina.
Los pacientes tratados con **NEDAL S** que presentan dolor o tenderness, eritema, hinchazón en el área genital o perineal, fiebre, o malestar deben ser evaluados para fascitis necrotizante. En caso de sospecharse **NEDAL S** debe suspenderse y se debe instaurar rápidamente un tratamiento (incluyendo antibióticos de amplio espectro y desbridamiento quirúrgico si es necesario.

Amputaciones de miembros inferiores
Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos en diabetes mellitus tipo 2 a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Insuficiencia cardíaca
Existe una limitada experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardiaca clase IV de la NYHA.

Reacciones de hipersensibilidad
No se debe administrar **NEDAL S** a pacientes que hayan presentado alguna reacción grave de hipersensibilidad a un inhibidor DPP-4 o a un inhibidor SGLT-2.
Ha habido reportes post-comercialización de reacciones serias 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, y algunos de los reportes ocurrieron después de la primera dosis.
Se debe suspender el uso de **NEDAL S** si se sospecha de una reacción grave de hipersensibilidad. Se debe evaluar el acontecimiento e instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes.

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 se sospecha de pancreatitis, **NEDAL S** debería discontinuarse; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con **NEDAL S**. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.
Uso en pacientes con insuficiencia hepática
Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. **NEDAL S** se puede utilizar en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La exposición a dapagliflozina y sitagliptina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Pacientes de edad avanzada
NEDAL S puede usarse en pacientes añosos. Es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan función renal alterada y pueden presentar un mayor riesgo de depleción del volumen.

Alteraciones cutáneas
Penfigoide ampolloso
Ha habido reportes post-comercialización de penfigoide ampolloso en pacientes que tomaron inhibidores de DPP-4 incluyendo sitagliptina. Si se sospecha penfigoide ampolloso, discontinuar **NEDAL S**.

Artralgia
Se ha notificado dolor articular, que puede ser intenso en informes pos-comercialización para inhibidores DPP-4. Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas después de la suspensión de este medicamento y algunos experimentaron una recurrencia de los síntomas con la reintroducción del mismo u otro inhibidor DPP-4. El inicio de los síntomas tras el comienzo del tratamiento puede ser rápido o puede aparecer tras periodos de tratamiento más largos. Si un paciente presenta dolor articular intenso, la continuación del tratamiento debe ser evaluada de forma individual.

Aumento del hematocrito
Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina; por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado tratados con **NEDAL S**.
Uso con medicamentos que causan hipoglucemia
Tanto sitagliptina como dapagliflozina pueden aumentar de forma individual el riesgo de hipoglucemia cuando se combinan con una secretagogo de la insulina. Si se utiliza **NEDAL S** en combinación con un secretagogo de la insulina (sulfonilurea) puede que se requiera una reducción de la dosis de la sulfonilurea para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Análisis de orina
Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando **NEDAL S**, presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

Uso con inductores potentes del CYP3A4
El uso de inductores del CYP3A4 tales como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína y rifampicina puede disminuir el efecto hipoglucémico de **NEDAL S**. Se debe evaluar el control glucémico cuando se utilice de forma concomitante con un inductor potente del CYP3A4/5.

Interacciones medicamentosas

Dapagliflozina y sitagliptina
La falta de interacción entre dapagliflozina y sitagliptina fue demostrada en un estudio de interacciones droga-droga entre dapagliflozina y sitagliptina. No se necesita ajuste de dosis tanto de dapagliflozina como sitagliptina cuando las dos drogas son coadministradas.

Dapagliflozina
El metabolismo de la dapagliflozina es primariamente mediado por la conjugación con glucuronido dependiente de UGT1A9. El mayor metabolito dapagliflozina 3-O-glucuronido no es un inhibidor SGLT2.
En los estudios in vitro, dapagliflozina no inhibió la CYP1A2, 2A6, 2B6,2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 y tampoco indujo la CYP1A2, 2B6 o 3A4. Por lo tanto, no se espera que la dapagliflozina altere el clearance metabólico de drogas co-administradas que son metabolizadas por dichas enzimas, y drogas que inhiben o inducen esas enzimas no se espera que alteren el clearance metabólico de la dapagliflozina.
La dapagliflozina es un sustrato débil del trasportador activo p-glicoproteina (P-gp) y dapagloflozina 3-O-glucuronido es un sustrato del transportador activo transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3).
La dapagliflozina y la dapagliflozina 3-O-glucuronido no inhiben de forma importante la P-gp. y los trasportadores activos como el transportador de aniones orgánicos-2 (OAT2), OAT1 o OAT3. En general, es poco probable que la dapagliflozina afecte la farmacocinética de medicaciones administradas en forma concurrente que son sustratos de la P-gp. OAT2, OAT1 o OAT3.

Efectos de otras drogas sobre dapagliflozina
En estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, la farmacocinética de dapagliflozina no se alteró por metformina, pioglitazona [sustrato (mayor) de CYP2C8, y sustrato (menor) de CYP3A4], sitagliptina (sustrato de hOAT-3 y sustrato de p-gp), glimepirida (un sustrato de CYP2C9), voglibosa (un inhibidos de la alfa glucosidasa), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, sinvastatina (sustrato de la CYP 3A4). Por lo tanto no se esperan interacciones importancia con otros sustratos de hOCT-1, hOCT-2, hOCT-3, P-gp, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y otros inhibidores de alfa-glucosidasa.
Tras la administración concomitante de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), o ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un 22% de disminución y un 51% de aumento, respectivamente en la exposición sistémica de dapagliflozina pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas en los dos casos. No se recomienda ningún ajuste de dosis de dapagliflozina si es coadministrada ya sea con rifampicina o con ácido mefenámico.

Efecto de dapagliflozina sobre otras drogas
El uso concomitante de dapagliflozina y litio puede llevar a una reducción de las concentraciones del litio sérico debido a un posible incremento en el clearance urinario de litio. Puede que sea necesario ajustar la dosis del litio.
La dapagliflozina no altera la farmacocinética de metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartan, simvastatina, digoxina(un sustrato de la O-gp) o Warfarina (S-warfarina es sustrato dela CYP 2C). Por lo tanto la dapagliflozina no es un inhibidor significativo del metabolismo mediado por hOCT-1, hOCT-2, hOCT-3, del trasportador P-gp, y CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

Sitagliptina
La sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es un inductor de la CYP3A4. La sitagliptina es un sustrato de la p-glicoproteina, pero no inhibe el trasporte de digoxina mediado por la p-glicoproteina. Basado en estos resultados, se considera poco probable que la sitagliptina pueda causar interacciones con otras drogas que utilizan estas vías.
La sitagliptina no se une en forma importante a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto es muy baja la propensión de la sitagliptina a tener interacciones droga-droga significativas mediadas por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.

Efecto de otras drogas sobre la sitagliptina
Los datos clínicos descriptos mas abajo sugieren que la sitagliptina no es susceptible de interacciones clínicamente relevantes con medicaciones co-administradas:

Ertrugliflozina: no hubo cambio clínico significativo en la exposición a sitagliptina siguiendo a la administración concomitante de un dosis simple de 100 mg de sitagliptina con 15 mg de ertrugliflozina comparado con sitagliptina sola. El GMR y el 90% CI (expresado en porcentajes) para la AUC inf y $C_{\text{máx}}$ de sitagliptina para lo coadministración con ertrugliflozina vs. Sitagliptina sola fue de 101,67% (98,40%, 105,04%) y 101,68% (91,65%, 112,80%) respectivamente.

Metformina: La coadministración de dosis repetidas dos veces por día 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 $C_{\text{máx}}$ 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 gluproteína p.

Farmacocinetica poblacional: Se han conducido análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con diabetes tipo 2. Las medicaciones concomitantes no han tenido efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de la sitagliptina. Las medicaciones evaluadas han sido las comúnmente administradas en pacientes con diabetes tipo 2 incluyendo, pero restrictas a,agentes reductores del colesterol (incluyendo estatinas, fibratos y ezetimibe) agentes antiplaquetas (incluido clopidogrel), antihipertensivos (incluyendo ACE inhibidores, bloqueantes del receptor de angiotensina, beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo naproxeno, diclofenac, celecoxib), antidepresivos (incluyendo bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (incluyendo ceterizina) inhibidores de la bomba de protones (incluyendo omeprazol, lansoprazol), y medicaciones para la disfunción eréctil (incluyendo sildenafil).

Efectos de sitagliptina sobre otros fármacos
En estudios clínicos, como se describen más abajo, la sitagliptina no ha alterado de manera significativa la farmacocinética de metformina, glibenclamida, ertrugliflozina, simvastatina, rosiglitazona, Warfarina y anticonceptivos orales, proveyendo evidencia in vivo de una baja propensión a causar interacciones con drogas con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y del trasportador de cationes orgánicos. Dosis múltiples de sitagliptina incrementaron ligeramente las concentraciones de digoxina; a pesar de ello, estos incrementos no fueron considerados probables de ser clínicamente significativos y no fueron atribuidos a un mecanismo específico.

Metformina: La coadministración de múltiples dosis dos veces diarias de sitagliptina con metformina, un sustrato OCT, no altero de forma significativa la farmacocinética de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2. Por lo tanto la sitagliptiona no es un inhibidor del transporte mediado por OCT.

Sulfonilureas: La farmacocinética de dosis simple de glibenclamida, un sustrato de la CYP2C9, no fueron alterados de manera significativa en sujetos que recibieron múltiples dosis de sitagliptina. No se esperaron interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (ej. glipizida, tolbutamida y glimepirida) las cuales, como la glimepirida, son primariamente eliminada por la CYP2C9.

Ertrugliflozina: La administración de dosis simples de sitagliptina 100 mg no tiene efecto clínicamente significativo sobre la exposición de ertrugliflozina 15 mg. La tasa media geométrica (GMR) y el 90% CI (expresado como porcentajes) para ertrugliflozina AUC inf y $C_{\text{máx}}$ para la coadministración con sitagliptina vs ertrugliflozina sola fueron 102,27% (99,72%,104,89%) y 98,18% (91,20%,105,70%) respectivamente.

Simvastatina: La farmacocinética de dosis simple de simvastatina, un sustrato de la CYP3A4, no fueron alterados en forma significativa en sujetos que recibieron dosis múltiples diarias de sitagliptina. Por lo tanto, la sitagliptina no es un inhibidor del metabolismo mediado por CYP3A4.

Tiazolidindionas: la farmacocinética de dosis simple de rosiglitazona no fueron alteradas en forma significativa en sujetos que recibieron dosis diarias de sitagliptina. Por lo tanto, la sitagliptina no es un inhibidor del metabolismo mediado por CYP2C8. No se esperan interacciones clínicamente significativas con pioglitazona que sufre predominantemente metabolismo mediado por la CYP2C8 o la CYP3A4.

Warfarina: Dosis múltiples diarias de sitagliptina no alteraron en forma significativa la farmacocinética, valorada por las mediciones de los enantiómeros S (-) o R (+) de la Warfarina, o la farmacodinámica (valorada por mediciones de la protrombina INR) de una dosis simple de Warfarina. Ya que el S (-) enantiómero de la Warfarina es primariamente metabolizado por la CYP2C9, estos datos no apoyan la conclusión de que la sitagliptina no es un inhibidor de la CYP2C9.

Anticonceptivos orales: La coadministración de sitagliptina no altero en forma significativa la farmacocinética de estado de equilibrio de noretindrona o etinil estradiol.

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto mínimo sobre la farmacocinética de la 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 $C_{\text{máx}}$ 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.

Uso con otros agentes antidiabéticos
No se ha establecido la seguridad y eficacia de sitagliptina en combinación con GLP-1 miméticos, o inhibidores de la alfa-glucosidasda.

Otras Drogas
La sitagliptina no ha sido estudiada en combinación con orlistat.

Otras interacciones
Los efectos de fumar, dieta, productos herbarios y el uso del alcohol sobre la farmacocinética de **NEDAL S** o dapagliflozina no han sido estudiados en forma especifica.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia
Embarazo
No se ha establecido la seguridad y eficacia de **NEDAL S** en esta población.

Lactancia
Se desconoce si la sitagliptina se secreta en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado la excreción de sitagliptina en leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran excreción de dapagliflozina/metabolitos en la leche, así como efectos farmacológicos en las crías lactantes. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/niños. **NEDAL S** no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad
No se ha estudiado el efecto de sitagliptina ni de dapagliflozina sobre la fertilidad en seres humanos. En ratas macho y hembra, la dapagliflozina no tuvo efectos sobre la fertilidad en ninguna de las dosis analizadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas de sitagliptina. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de **NEDAL S** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe alertar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia si se usa en combinación con otros medicamentos antidiabéticos que se sabe causan hipoglucemia (p. ej. sulfonilureas).

Uso en Pediatría
No se ha establecido la seguridad y efectividad de **Nedal S** en esta población.
Nedal S no debe usarse en niños y adolescentes de 10 a 17 años por eficacia insuficiente.

REACCIONES ADVERSAS

Dado que no existe experiencia clínica con la asociación de **NEDAL S** se presentan las reacciones adversas de cada droga por separado

Resumen del perfil de seguridad de dapagliflozina.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas a continuación se identificaron durante los estudios clínicos con dapagliflozina controlados con placebo y post-comercialización. Ninguna mostró alguna relación con la dosis administrada. En la tabla 1, las reacciones adversas se clasificaron por clases de trastornos (por órgano y sistema) y las categorías de frecuencia se definieron de la siguiente manera: reacciones muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000), muy raras (<1/10.000), y de frecuencia desconocida (imposible de calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas observadas en estudios clínicos controlados con placebo[a] y experiencia post comercialización

Clase de trastornos (por órgano y sistema)	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**	Raras
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas[b,c] Infección urinaria[b,d]	Infección por hongos**	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (en caso de coadministración con una SU o insulina)[b]		Hipovolemia[b,e] Sensación de sed**	Cetoacidosis diabética (cuando se usa en diabetes tipo 2 mellitus)[b, i, k]
Trastornos del sistema nervioso		Mareos		
Trastornos gastrointestinales			Estreñimiento** Sequedad de boca**	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción[j,k]		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis	
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		Lumbalgia*		
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria*[f]	Nicturia**	
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas			Prurito vulvovaginal** Prurito genital**	
Exploraciones complementarias		Elevación del hematocrito Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el inicio del tratamiento[b] Dislipemia[h]	Elevación de la Creatininemia durante el inicio del tratamiento**,[b] Elevación de la concentración de urea en sangre** Disminución de peso**	

a La tabla muestra datos que abarcan un período de hasta 24 semanas (corto plazo), independientemente del rescate glucémico.
b Para más información, véase el apartado correspondiente a continuación.
c "Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas" incluye, por ejemplo, los siguientes términos preferidos predefinidos: micosis vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, micosis genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por candida, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.
d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.
e "Hipovolemia" incluye, por ejemplo, los siguientes términos preferidos predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.
f "Poliuria" incluye los términos preferidos de polaquiuria, poliuria y aumento de la diuresis.
g La variación media del hematocrito con respecto al valor inicial fue del 2.30% en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina y del -0.33% en el grupo placebo. Los valores de hematocrito > 55% fueron notificados en el 1.3% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0.4% de los pacientes tratados con placebo.
h La variación media con respecto al valor inicial fue, en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina frente al grupo placebo, respectivamente: colesterol total 2.5% frente a - 0.0%; HDL 6.0% frente a 2.7%; LDL 2.9% frente a -1.0%; triglicéridos -2.7% frente a - 0.7%.
i Ver Advertencias y precauciones
j La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia post comercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los ensayos clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción pruriítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En ensayos clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.
k Informado en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (DECLARE). La frecuencia se basa en la tasa anual.
* Reacciones adversas notificadas en ≥ 2% de los pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina, con una frecuencia ≥1% mayor que en el grupo placebo y en al menos 3 pacientes más que en el grupo placebo.
** Reacciones adversas notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en ≥ 0.2% de los pacientes, con una frecuencia ≥ 0.1% mayor que en los pacientes del grupo placebo y en al menos 3 pacientes más que en el grupo placebo.

Resumen del perfil de seguridad de sitagliptina
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%).

Lista de reacciones adversas
Las reacciones adversas se indican a continuación en la **Tabla 2** 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 2. 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	
Artralgia*	Frecuencia no conocida
Mialgia*	Frecuencia no conocida
Dolor de espalda*	Frecuencia no conocida
Artropatía*	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 especiales de uso.
‡ 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)).

SOBREDOSIFICACIÓN

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 / 0800-333-0160.
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten. Sin T.A.C.C.

PRESENTACIÓN

Envases con 30 comprimidos bicapa recubiertos.

Fecha de última revisión: marzo de 2026.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente hasta 25°C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli - Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N° 60.547
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.
Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

E-8360-01 / D8705 / Act.: 03/2026

CASASCO