

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sitagliptina Exeltis 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sitagliptina Exeltis 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene sitagliptina hidrocloreuro monohidrato equivalente a 100 mg de sitagliptina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Sitagliptina Exeltis 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG: comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos, de aproximadamente 9,8 mm de diámetro, de color beige, grabados con «L» en una cara y lisos en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Sitagliptina está indicado en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico:

como monoterapia:

- en pacientes no controlados adecuadamente con dieta y ejercicio, solo y para quienes la metformina es inadecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.

como terapia dual por vía oral en combinación con:

- metformina cuando la dieta y el ejercicio más la metformina sola no proporcionan un control glucémico adecuado.
- una sulfonilurea cuando la dieta y el ejercicio más la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola no proporcionan un control glucémico adecuado y cuando la metformina es inadecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.
- un agonista del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR γ), (por ejemplo, una tiazolidindiona), cuando el uso de un agonista del PPAR γ es adecuado y cuando la dieta y el ejercicio más el agonista del PPAR γ por sí solos no proporcionan un control glucémico adecuado.

como terapia triple por vía oral en combinación con:

- una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio más la terapia dual con estos medicamentos, no proporcionan un control glucémico adecuado.

- un agonista del PPAR γ y metformina cuando el uso de un agonista del PPAR γ es adecuado y cuando la dieta y el ejercicio más la terapia dual con estos productos medicinales, no proporcionan un control glucémico adecuado.

Sitagliptina también está indicado como complemento de la insulina (con o sin metformina) cuando la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina, no proporcionan 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 utiliza en combinación con metformina y/o un agonista del PPAR γ , se debe mantener la dosis de metformina y/o el agonista del PPAR γ , y sitagliptina se debe administrar de forma concomitante.

Cuando se utiliza sitagliptina en combinación con una sulfonilurea o con insulina, se puede considerar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

Si se olvida una dosis de sitagliptina, se debe tomar tan pronto como el paciente se acuerde. No se debe tomar una dosis doble el mismo día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Al considerar la utilización de 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 (con tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 60 a < 90 ml/min), no se requiere ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (con TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), no se requiere ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (con TFG ≥ 30 a < 45 ml/min), la dosis de sitagliptina es de 50 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (con TFG ≥ 15 a < 30 ml/min) o con enfermedad renal en etapa terminal (ERT) (con TFG < 15 ml/min), incluidos los que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de sitagliptina es de 25 mg una vez al día. El tratamiento puede ser administrado sin tener en cuenta el tiempo de diálisis.

Debido a que existe un ajuste de la dosis basado en la función renal, se recomienda la evaluación de dicha función antes de iniciar el tratamiento con sitagliptina y, posteriormente, de forma periódica.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Sitagliptina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener cuidado (ver sección 5.2).

Sin embargo, como sitagliptina se elimina fundamentalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad.

Población pediátrica

Sitagliptina no se debe usar en niños y adolescentes de 10 a 17 años debido a su escasa eficacia. Los datos disponibles actualmente están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2. Sitagliptina no se ha estudiado en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad.

Forma de administración

Sitagliptina se puede tomar con o sin comida.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

Sitagliptina no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal intenso y persistente. Se ha observado la resolución de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente se han notificado casos de pancreatitis necrotizante o hemorrágica, y/o muerte. En caso de sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir la administración de sitagliptina y otros medicamentos potencialmente sospechosos; si se confirma una pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con sitagliptina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Hipoglucemia cuando se usa en combinación con otros medicamentos antihiperglucemiantes

En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y como parte de la terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (por ejemplo, metformina y/o un agonista del PPAR γ), los índices de hipoglucemia notificados con sitagliptina fueron similares a los índices en pacientes a los que se les administró placebo.

Se ha observado hipoglucemia cuando se utiliza sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia, se puede considerar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina (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, al igual que en pacientes con ERT que requieran hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Cuando se considere la utilización de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, se deben controlar sus condiciones de uso en pacientes con insuficiencia renal.

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. El inicio de estas reacciones tuvo lugar en los tres primeros meses después del inicio del tratamiento, y algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Sitagliptina se debe interrumpir en caso de sospecha de reacción de hipersensibilidad. Se deben evaluar otras posibles causas del acontecimiento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide bulloso

Tras la comercialización, ha habido informes que alertaban de penfigoide bulloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4, incluida la sitagliptina. Se debe interrumpir el tratamiento con sitagliptina en caso de sospecha de penfigoide bulloso.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina

Los datos clínicos que se describen a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por los medicamentos coadministrados es bajo.

Los estudios *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del metabolismo limitado de sitagliptina es la CYP3A4, con contribución de la CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluyendo la vía de la CYP3A4, sólo tiene un pequeño papel en el aclaramiento de sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar una función más importante en la eliminación de sitagliptina en el contexto de insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir o claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. El efecto de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de insuficiencia renal, no se ha evaluado en un ensayo clínico.

Los estudios de transporte *in vitro* mostraron que la sitagliptina es un sustrato para la glucoproteína p y el transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de sitagliptina mediado por el OAT3 se inhibió *in vitro* con probenecid, aunque se considera que el riesgo de interacciones clínicamente significativas es bajo. La administración concomitante de inhibidores de OAT3 no se ha evaluado *in vivo*.

Metformina: La coadministración de dosis repetidas de 1000 mg de metformina dos veces al día con 50 mg de sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

Ciclosporina: Se realizó un estudio para evaluar el efecto de ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína p, sobre la farmacocinética de sitagliptina. La coadministración de una dosis única de 100 mg de sitagliptina por vía oral y una dosis única de 600 mg de ciclosporina por vía oral aumentó el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de sitagliptina en aproximadamente un 29 % y un 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. La depuración renal de sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no es de esperar que se produzcan interacciones importantes con otros inhibidores de la glucoproteína p.

Efectos de la sitagliptina sobre otros productos medicinales

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Tras la administración de 0,25 mg de digoxina de forma concomitante con 100 mg de sitagliptina al día, durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó un 11 % de media, y la $C_{\text{máx}}$ plasmática, un promedio del 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina deben ser vigilados cuando se administren sitagliptina y digoxina de manera concomitante.

Los datos *in vitro* sugieren que sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En estudios clínicos, sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina ni de los anticonceptivos orales, lo cual proporcionó evidencia de una baja propensión a causar interacciones *in vivo* con los sustratos de CYP3A4, CYP2C8,

CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). Sitagliptina puede ser un inhibidor leve de la glucoproteína p *in vivo*.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción en dosis altas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Debido a la falta de datos en humanos, sitagliptina no se debe usar durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si sitagliptina se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han mostrado la excreción de sitagliptina en la leche materna. Sitagliptina no debe utilizarse 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 de Sitagliptina Exeltis 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 alertar a los pacientes del riesgo de hipoglucemia cuando se usa sitagliptina en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se han notificado reacciones adversas graves, incluidas 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 enumeran a continuación (tabla 1) por clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

TABLA 1. FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS IDENTIFICADAS EN ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS CON PLACEBO DE SITAGLIPTINA EN MONOTERAPIA Y EN LA EXPERIENCIA POSCOMERCIALIZACIÓN

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Trombocitopenia	Rara

Trastornos del sistema inmunológico	
Reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hipoglucemia [†]	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	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 incluido 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	
Alteración de la función renal [*]	Frecuencia no conocida
Insuficiencia renal aguda [*]	Frecuencia no conocida

^{*}Las reacciones adversas se identificaron mediante estudios poscomercialización.

[†] Ver sección 4.4.

[‡] Ver *Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS* a continuación.

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 de control) fueron osteoartritis 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 con diabetes mellitus tipo 2 de 10 a 17 años, el perfil de reacciones adversas fue comparable al observado en adultos.

Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El Ensayo de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó a 7332 pacientes tratados con 100 mg diarios de sitagliptina (o 50 mg diarios si el TFGe basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²), y a 7339 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 estándar de HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y del 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Durante los ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, se administraron 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 apoyo habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, realizar un seguimiento clínico (incluida la realización de un electrocardiograma) e instaurar tratamiento de soporte si es necesario.

La sitagliptina se dializa modestamente. En ensayos clínicos, se eliminó aproximadamente el 13,5 % de la dosis, durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración. Puede valorarse la

necesidad de realizar una hemodiálisis prolongada si se considera clínicamente apropiado. Se desconoce si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos usados en diabetes, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), código ATC: A10BH01.

Mecanismo de acción

Sitagliptina pertenece a una clase de agentes antihiper glucemiantes 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 insulino trópico dependiente de la glucosa (GIP), las libera el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células β pancreáticas mediante vías de señalización intracelulares en las que interviene el AMP cíclico. El tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de la DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 ha demostrado mejorar el grado de respuesta a la glucosa de las células β y estimular la biosíntesis y la liberación de insulina. Con unos niveles de insulina elevados, aumenta la captación tisular de glucosa. Además, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas. Las concentraciones de glucagón disminuidas, junto con niveles elevados de insulina, conducen a una producción reducida de glucosa hepática, lo que da lugar a una reducción de la glucemia. Los efectos del 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. Tanto para el GLP-1 como para el GIP, la estimulación de liberación de insulina se intensifica con subidas 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. 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, 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 menores concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa en ayunas y posprandiales. El mecanismo glucosa dependiente de sitagliptina es diferente al mecanismo de las sulfonilureas, el cual incrementa la secreción de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos y puede conducir a hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes normales. Sitagliptina es un inhibidor potente y muy selectivo de la enzima DPP-4 y, a concentraciones terapéuticas, no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9.

En un estudio de dos días de duración en pacientes sanos, la administración de sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina en monoterapia incrementó las concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en un grado similar.

La coadministración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo.

Eficacia clínica y seguridad

En general, el control glucémico mejoró con la sitagliptina cuando se administró en monoterapia o

en terapia de combinación (ver tabla 2).

Se han realizado dos estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de la sitagliptina en monoterapia. El tratamiento con 100 mg de sitagliptina una vez al día, en monoterapia, logró una mejoría significativa en la HbA1c, en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa posprandial a las 2 horas (GPP a las 2 horas) comparada con placebo, en 2 estudios, uno de 18 semanas de duración y otro de 24 semanas. Se observó mejoría de los marcadores indirectos (subrogados) de la función de las células β , tales como HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), relación entre proinsulina e insulina, y medidas del grado de respuesta de las células β en la prueba de tolerancia a la comida con muestras frecuentes. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con sitagliptina fue similar a la del placebo.

El peso corporal no aumentó respecto al basal tras el tratamiento con sitagliptina en ningún estudio, comparado con una pequeña reducción del peso en los pacientes tratados con placebo.

La administración de sitagliptina de 100 mg una vez al día proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos comparados con placebo en dos estudios de 24 semanas con sitagliptina como tratamiento adicional, uno en combinación con metformina y el otro en combinación con pioglitazona. El cambio del peso corporal respecto al basal fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con los tratados con placebo. En estos estudios, hubo una incidencia similar de hipoglucemia notificada en los pacientes tratados con sitagliptina o placebo.

Se diseñó un ensayo a 24 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a glimepirida sola o en combinación con metformina. La adición de sitagliptina a cualquiera de las dos, glimepirida sola o glimepirida y metformina, proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos. Los pacientes tratados con sitagliptina experimentaron una modesta ganancia de peso corporal en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Se diseñó un ensayo a 26 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la combinación de pioglitazona y metformina. La adición de sitagliptina a la pioglitazona y metformina proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos. El cambio del peso corporal respecto al basal fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con los tratados con placebo. La incidencia de hipoglucemia fue similar tanto en pacientes tratados con sitagliptina como con placebo.

Se diseñó un ensayo a 24 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a insulina (a una dosis estable durante al menos 10 semanas) con o sin metformina (al menos 1.500 mg). La dosis media diaria en pacientes que tomaban insulina pre-mezclada fue de 70,9 U/día. La dosis media diaria en pacientes que tomaban insulina no pre-mezclada (acción intermedia/ acción prolongada) fue de 44,3 U/día. La adición de sitagliptina a la insulina proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos. No hubo cambios significativos en el peso corporal desde el valor basal en ningún grupo.

En un ensayo factorial de 24 semanas controlado con placebo en terapia inicial, sitagliptina 50 mg dos veces al día en combinación con metformina (500 mg o 1.000 mg dos veces al día) logró una mejoría significativa de la glucemia comparada con cualquier monoterapia. La disminución del peso corporal con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina en monoterapia o con placebo; no hubo cambios respecto al valor basal en los pacientes que recibieron sitagliptina en monoterapia. La incidencia de hipoglucemia fue similar en los grupos de tratamiento.

Tabla 2. RESULTADOS DE HbA_{1c} EN ENSAYOS EN MONOTERAPIA Y CON TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN CONTROLADOS CON PLACEBO*

Ensayo	Media basal de HbA _{1c} (%)	Cambio medio desde el valor basal de HbA _{1c} (%) [†]	Cambio medio en HbA _{1c} corregido con placebo (%) [†] (IC 95 %)
Estudios en monoterapia			
Sitagliptina 100 mg una vez al día [§] (N = 193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8; -0,4)
Sitagliptina 100 mg una vez al día [•] (N = 229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0; -0,6)
Estudios con tratamiento en combinación			
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con metformina [•] (N = 453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8; -0,5)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con pioglitazona [•] (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con glimepirida [•] (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8; -0,3)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con glimepirida + metformina [•] (N = 115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con pioglitazona + metformina [#] (N = 152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0; -0,5)
Tratamiento inicial (dos veces al día) [•] : Sitagliptina 50 mg + metformina 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8; -1,3)
Tratamiento inicial (dos veces al día) [•] : Sitagliptina 50 mg + metformina 1000 mg (N = 178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3; -1,8)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso de insulina (+/- metformina) [•] (N = 305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 ^{‡,¶} (-0,7; -0,4)

* Población de todos los pacientes tratados (un análisis por intención de tratar).

[†] Media de mínimos cuadrados ajustada mediante el estado del tratamiento antihiper glucémico anterior y el valor basal.

[‡] p<0,001 al compararse con placebo o placebo + tratamiento en combinación.

[§] HbA_{1c} (%) en la semana 18.

[•] HbA_{1c} (%) en la semana 24.

[#] HbA_{1c} (%) en la semana 26.

[¶] Media de mínimos cuadrados ajustada mediante el uso de metformina en la visita 1 (sí/no), uso de insulina en la visita 1 (pre-mezclada frente a no pre-mezclada [acción intermedia o acción prolongada]), y el valor basal. Las interacciones del tratamiento por estrato (uso de metformina e insulina) no fueron significativas (p>0,10).

Se diseñó un estudio a 24 semanas controlado con un comparador activo (metformina) para evaluar la eficacia y seguridad de 100 mg de sitagliptina una vez al día (N = 528) comparado con metformina (N = 522), en pacientes tratados con dieta y ejercicio, con un control glucémico inadecuado y que no se habían tratado con ningún hipoglucemiante (al menos en los 4 últimos meses). La dosis media de metformina fue de aproximadamente 1.900 mg al día. La reducción en la HbA1c, frente al valor basal medio de 7,2 %, fue del -0,43 % para sitagliptina y del -0,57 % para metformina (análisis por protocolo). La incidencia global de reacciones adversas gastrointestinales que se consideraron relacionadas con el medicamento fue del 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con el 12,6 % en los pacientes tratados con metformina. La incidencia de hipoglucemia no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (sitagliptina, 1,3 %; metformina, 1,9 %). El peso corporal frente al valor basal disminuyó en ambos grupos (sitagliptina, -0,6 kg; metformina -1,9 kg).

En un ensayo que comparaba la eficacia y la seguridad de la adición de 100 mg de sitagliptina una vez al día o de glipizida (una sulfonilurea) en pacientes con un control glucémico inadecuado con el tratamiento de metformina en monoterapia, sitagliptina fue similar a glipizida en la reducción de la HbA1c. La dosis media de glipizida usada en el grupo comparador fue de 10 mg al día; aproximadamente el 40 % de los pacientes requirieron una dosis de glipizida de ≤ 5 mg/día a lo largo del estudio. Sin embargo, en el grupo de sitagliptina hubo más pacientes que abandonaron el tratamiento por falta de eficacia que en el grupo de la glipizida. Los pacientes tratados con sitagliptina mostraron una reducción media significativa del peso corporal frente al valor basal, en comparación con un aumento de peso significativo en los pacientes tratados con glipizida (-1,5 kg frente a +1,1 kg). En este estudio, la relación entre proinsulina e insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y liberación de la insulina, mejoró con sitagliptina y se deterioró con el tratamiento con glipizida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (4,9 %) fue significativamente menor que en el grupo de glipizida (32,0 %).

Un estudio controlado con placebo de 24 semanas y con 660 pacientes fue diseñado para evaluar la eficacia en el ahorro de insulina y la seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a insulina glargina con o sin metformina (al menos 1.500 mg) durante la intensificación del tratamiento con insulina. La HbA1c basal fue de 8,74 % y la dosis de insulina basal fue de 37 UI/día. Se enseñó a los pacientes a ajustar sus dosis de insulina glargina en función de los valores de glucosa en ayunas obtenidos por punción en el dedo. En la semana 24, el aumento de la dosis diaria de insulina fue de 19 UI/día en los pacientes tratados con sitagliptina y de 24 UI/día en los pacientes tratados con placebo. La reducción de la HbA1c en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina (con o sin metformina) fue del -1,31 % en comparación con el -0,87 % en los pacientes tratados con placebo e insulina (con o sin metformina), una diferencia del -0,45 % [IC del 95 %: -0,60; -0,29]. La incidencia de hipoglucemia fue del 25,2 % en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina (con o sin metformina) y del 36,8 % en los pacientes tratados con placebo e insulina (con o sin metformina). La diferencia se debió principalmente a un mayor porcentaje de pacientes del grupo de placebo que experimentaron 3 o más episodios de hipoglucemia (9,4 % frente a 19,1 %). No hubo diferencia en la incidencia de hipoglucemia grave.

Se realizó un ensayo clínico en el que se comparó sitagliptina de 25 mg o 50 mg una vez al día frente a dosis de glipizida de 2,5 a 20 mg/día en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. Este estudio se realizó en 423 pacientes con insuficiencia renal crónica (tasa de filtración glomerular estimada de < 50 ml/min). Después de 54 semanas, la reducción media a partir del valor basal en la HbA1c fue del -0,76 % con sitagliptina y del -0,64 % con glipizida (análisis por protocolo). En este estudio, el perfil de eficacia y seguridad de sitagliptina a 25 mg o 50 mg una vez al día fue, en general, similar al observado en otros estudios de monoterapia en pacientes con función renal normal. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (6,2 %) fue significativamente menor que en el grupo de glipizida (17,0 %). También hubo una diferencia significativa entre los grupos con respecto al cambio en el peso corporal a partir del valor basal (sitagliptina -0,6 kg; glipizida +1,2 kg).

Se realizó otro ensayo clínico en el que se comparó sitagliptina 25 mg una vez al día frente a dosis de glipizida de 2,5 a 20 mg/día en 129 pacientes con ERT que estaban en diálisis. Después de 54 semanas, la reducción media a partir del valor basal en la HbA1c fue del -0,72 % con sitagliptina y del -0,87 % con glipizida. En este estudio, el perfil de eficacia y seguridad de sitagliptina a 25 mg una vez al día fue, en general, similar al observado en otros estudios de monoterapia en pacientes con función renal normal. La incidencia de hipoglucemia no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (sitagliptina, 6,3 %; glipizida, 10,8 %).

En otro ensayo clínico realizado en 91 pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina <50 ml/min), la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento con sitagliptina a dosis de 25 o 50 mg una vez al día fueron, en general, similares a placebo. Además, después de 12 semanas, las reducciones medias en la HbA1c (sitagliptina -0,59 %; placebo -0,18 %) y en la GPA (sitagliptina -25,5 mg/dl; placebo -3,0 mg/dl) fueron, en general, similares a las observadas en otros ensayos de monoterapia en pacientes con función renal normal (ver sección 5.2).

El TECOS fue un ensayo aleatorizado en 14.671 pacientes en la población con intención de tratar con una HbA1c de $\geq 6,5$ a 8,0 % con enfermedad cardiovascular establecida que recibió sitagliptina (7.332) 100 mg al día (o 50 mg al día si la TFGe basal era ≥ 30 y <50 ml/min/1,73 m²) o placebo (7.339) añadido al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y de los factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes con una TFGe <30 ml/min/1,73 m² no se incluyeron en el estudio. La población del estudio incluyó a 2.004 pacientes de ≥ 75 años de edad y a 3.324 pacientes con insuficiencia renal (TFGe <60 ml/min/1,73 m²).

En el transcurso del estudio, la diferencia total estimada media (desviación estándar) en la HbA1c entre los grupos de sitagliptina y placebo fue del 0,29 % (0,01); IC del 95 % (-0,32, -0,27); p <0,001.

El criterio de valoración cardiovascular principal fue una combinación del primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable. Los criterios de valoración cardiovasculares secundarios incluyeron el primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal; la aparición de los componentes individuales del criterio de valoración principal compuesto; la mortalidad por cualquier causa; y la hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva.

Tras una mediana de seguimiento de 3 años, sitagliptina, añadida al tratamiento habitual, no aumentó el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos importantes o el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca comparado con el tratamiento habitual sin sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (tabla 3).

Tabla 3. Tasas del criterio de valoración cardiovascular compuesto y de los criterios de valoración secundarios clave

	Sitagliptina 100 mg		Placebo		Cociente de riesgos (IC del 95 %)	Valor p [†]
	N (%)	Tasa de incidencia por 100 paciente-es-año*	N (%)	Tasa de incidencia por 100 paciente-es-año*		
Análisis de la población con intención de tratar						
Número de pacientes	7.332		7.339			

Criterio de valoración principal compuesto (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Criterio de valoración secundario compuesto (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Resultado secundario						
Muerte cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Todos los infartos de miocardio (mortales y no mortales)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalización por angina inestable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Muerte por cualquier causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalización por insuficiencia cardíaca [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* La tasa de incidencia por 100 pacientes-año se calcula como $100 \times (\text{número total de pacientes con } \geq 1 \text{ evento durante el periodo de exposición elegible por el total de años-paciente de seguimiento})$.

† Basado en un modelo de Cox estratificado por región. Para los criterios de valoración compuestos, los valores de p corresponden a una prueba de no-inferioridad cuyo objetivo es demostrar que el cociente de riesgos es menor de 1,3. Para todos los demás criterios de valoración, los valores de p corresponden a una prueba de las diferencias en las tasas de riesgo.‡ El análisis de la hospitalización por insuficiencia cardíaca se ajustó a los antecedentes de insuficiencia cardíaca al inicio del estudio.

Población pediátrica

Se llevó a cabo un ensayo doble ciego de 54 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de sitagliptina 100 mg una vez al día en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad) con diabetes de tipo 2 que no habían recibido tratamiento antihiper glucémico durante al menos 12 semanas (con HbA1c de 6,5 % a 10 %) o que estaban recibiendo una dosis estable de insulina durante al menos 12 semanas (con HbA1c de 7 % a 10 %). A los pacientes se les asignó aleatoriamente sitagliptina 100 mg una vez al día o placebo durante 20 semanas.

La media basal de HbA1c fue de 7,5 %. El tratamiento con sitagliptina 100 mg no generó una mejora significativa de la HbA1c a las 20 semanas. La reducción de la HbA1c en los pacientes tratados con sitagliptina (N = 95) fue del 0,0 % en comparación con el 0,2 % en los pacientes tratados con placebo (N = 95), una diferencia del -0,2 % (IC del 95 %: -0,7; 0,3). Ver sección 4.2.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a pacientes sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente y se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas (mediana de $T_{máx}$) de 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de $8,52 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ y la $C_{máx}$ fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es de aproximadamente el 87 %. Puesto que la coadministración de sitagliptina con una comida rica en grasa no tuvo efectos sobre la farmacocinética, Sitagliptina Exeltis puede administrarse con o sin alimentos.

El AUC plasmático de sitagliptina aumentó de forma proporcional a la dosis. No se ha establecido la proporcionalidad de la C_{max} y la C_{24h} con la dosis (la C_{max} tuvo un incremento superior que la proporcionalidad con la dosis y la C_{24h} tuvo un incremento menor que la proporcionalidad con la dosis).

Distribución

El volumen medio de distribución en estado estacionario después de una dosis intravenosa única de 100 mg de sitagliptina a pacientes sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38 %).

Biotransformación

Sitagliptina se elimina mayoritariamente de forma inalterada por la orina, y el metabolismo es una vía menor. Aproximadamente el 79 % de sitagliptina se excreta sin modificar en la orina.

Tras una dosis oral de sitagliptina [^{14}C], aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó en forma de metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos en niveles de traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática que ejerce sitagliptina. Los estudios *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del metabolismo limitado 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 sitagliptina [^{14}C] a pacientes sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) o la orina (87 %) en la semana siguiente a la administración. La $t_{1/2}$ 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 aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

La eliminación de sitagliptina se produce fundamentalmente por excreción renal y conlleva secreción tubular activa. Sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos humano 3 (hOAT-3) que puede participar en la eliminación renal de sitagliptina. No se ha establecido la relevancia clínica de hOAT-3 en el transporte de sitagliptina. Sitagliptina es también un sustrato de la glucoproteína P, que podría estar implicada también en la mediación de la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína P, no redujo el aclaramiento renal de sitagliptina. Sitagliptina no es un sustrato de los transportadores OCT2, OAT1 o PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptina no inhibió el OAT3 ($\text{CI}_{50} = 160 \mu\text{M}$), ni el transporte mediado por la glucoproteína p (hasta $250 \mu\text{M}$) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, sitagliptina tuvo poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P.

Características de los pacientes

La farmacocinética de sitagliptina fue, por lo general, similar en pacientes sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

Insuficiencia renal

Se ha realizado un ensayo abierto de dosis únicas para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica, en comparación con pacientes sanos normales como control. El estudio incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, así como a pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis. Además, se evaluaron los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 y con insuficiencia renal leve, moderada o grave (incluida la insuficiencia renal terminal) mediante análisis de farmacocinética poblacional.

En comparación con los voluntarios sanos normales de control, el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 1,2 veces y 1,6 veces en los pacientes con insuficiencia renal leve (TFG ≥ 60 a < 90 ml/min) y en los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), respectivamente. Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente relevantes, no se recomienda un ajuste de dosis en estos pacientes.

El AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min), y aproximadamente 4 veces en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min), incluso en pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis. Sitagliptina se eliminó de forma modesta mediante hemodiálisis (13,5 % durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración 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 (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No se precisa un ajuste de la dosis de sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación de Child-Pugh ≤ 9). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9). Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina fundamentalmente 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. 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 (de 65 a 80 años) presentaron unas concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % mayores que los pacientes más jóvenes.

Población pediátrica

Se investigó la farmacocinética de la sitagliptina (dosis única de 50 mg, 100 mg o 200 mg) en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad) con diabetes de tipo 2. En esta población, el AUC ajustado a la dosis de sitagliptina en plasma fue aproximadamente un 18 % inferior en comparación con los pacientes adultos con diabetes tipo 2 para una dosis de 100 mg. Esto no se considera una diferencia clínicamente significativa en comparación con los pacientes adultos, basado en una relación PK/PD similar entre la dosis de 50 mg y 100 mg. No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos con una edad inferior a los 10 años.

Otras características de los pacientes

No se precisa un ajuste de la dosis en función del género, 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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha observado toxicidad renal y hepática en roedores con valores de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana, mientras que el nivel sin efecto corresponde a 19 veces la exposición humana. Se observaron anomalías en los incisivos de ratas con valores de exposición correspondientes a 67 veces la exposición clínica; en función de un estudio de 14 semanas en ratas, el valor sin efecto para este hallazgo correspondió a una exposición de 58 veces la exposición humana. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. En el perro, a niveles de exposición de aproximadamente 23 veces la exposición clínica, se han observado signos físicos pasajeros relacionados con el tratamiento, algunos de los cuales sugirieron toxicidad neural, tales como respiración con la boca abierta, salivación, vómitos espumosos blancos, ataxia, temblor, disminución de actividad y/o postura encorvada. Además, también se observaron signos histológicos de degeneración ligera o muy ligera de músculos esqueléticos, con dosis que dieron lugar a niveles de exposición sistémica aproximadamente 23 veces la exposición humana. El nivel sin efecto para estos hallazgos se observó a una exposición correspondiente a 6 veces la exposición clínica.

No se ha demostrado que sitagliptina sea genotóxica en estudios preclínicos. Sitagliptina no resultó carcinógena en ratones. En ratas, hubo un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos y carcinomas con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en las ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en la rata, probablemente fue secundaria a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para la situación en el ser humano.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra que recibieron sitagliptina antes y durante el apareamiento.

En un estudio sobre el desarrollo pre y posnatal realizado en la rata, sitagliptina no mostró efectos adversos.

Los estudios de toxicidad sobre la reproducción mostraron un ligero aumento de la incidencia de malformaciones costales fetales relacionadas con el tratamiento (costillas ausentes, hipoplásicas y acodadas) en las crías de ratas con una exposición sistémica correspondiente a más de 29 veces la exposición humana. Se observó toxicidad materna en conejos con niveles correspondientes a más de 29 veces la exposición humana. Considerando los elevados márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugieren un riesgo relevante para la reproducción humana. Sitagliptina se secreta en cantidades considerables en la leche de las ratas lactantes (relación leche/plasma: 4:1).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Hidrógeno fosfato de calcio

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa sódica

Fumarato de estearilo y sodio

Estearato de magnesio

Cubierta del comprimido (100 mg):

Alcohol polivinílico

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Sitagliptina Exeltis 100 mg comprimidos recubiertos con película se envasa en:

- blísteres compuestos de PVC OPACO/PVDC-aluminio que contienen 10, 14, 28, 30, 98, 100, 105 y 120 comprimidos recubiertos con película.
- Frasco blanco de polietileno de alta densidad (HDPE) con compartimento de gel de sílice desecante en un tapón de rosca de polipropileno, que contiene 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él debe realizarse de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Exeltis Healthcare S.L
Avenida de Miralcampo 7,
19200, Azuqueca de Henares,
Guadalajara
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)

