

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mapoli 25 mg/ml solución oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 1 ml de solución oral contiene clorhidrato de sitagliptina monohidrato, equivalente a 25 mg de sitagliptina.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Metil parahidroxibenzoato de sodio (E219): 2 mg por 1 ml

Alcohol bencílico (E1519): 0,02 mg por 1 ml

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución oral blanquecina ligeramente opalescente con olor a frutas del bosque.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2.

Como monoterapia:

- en pacientes que no han sido controlados adecuadamente solo con dieta y ejercicio y para los que la metformina no es apropiada debido a contraindicaciones o intolerancia.

Como terapia oral dual en combinación con:

- metformina cuando la dieta y el ejercicio más la metformina por sí solos no proporcionan un control glucémico adecuado.
- una sulfonilurea cuando la dieta y el ejercicio más la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea por sí solas no proporcionan un control glucémico adecuado y cuando la metformina no es apropiada debido a contraindicaciones o intolerancia.
- un agonista del receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (PPAR γ) (es decir, tiazolidindionas) cuando el uso de un agonista PPAR γ sea apropiado y cuando la dieta y el ejercicio más el agonista PPAR γ por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado.

Como terapia oral triple en combinación con:

- una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio más la terapia dual con estos medicamentos no proporcionen un control glucémico adecuado.
- un agonista PPAR γ y metformina cuando el uso de un agonista PPAR γ sea apropiado y cuando la dieta y el ejercicio más la terapia dual con estos medicamentos no proporcionen un control glucémico adecuado.

Este medicamento también está indicado como terapia adicional a 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 (4 ml de solución oral) de sitagliptina una vez al día. Cuando se utiliza en combinación con metformina y/o un agonista PPAR γ , la dosis de metformina y/o agonista PPAR γ debe mantenerse, y este medicamento debe administrarse de forma concomitante.

Cuando este medicamento se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

Si se olvida una dosis de este medicamento debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble en el mismo día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Para los pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] \geq de 60 a $<$ 90 ml/min), no es necesario ajustar la dosis.

Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG \geq de 45 a $<$ 60 ml/min), no es necesario ajustar la dosis.

Para pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG \geq 30 a $<$ 45 ml/min), la dosis de sitagliptina es de 50 mg (2 ml de solución oral) una vez al día.

Para los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG \geq 15 a $<$ 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT) (TFG $<$ 15 ml/min), incluidos los que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de sitagliptina es de 25 mg (1 ml de solución oral) una vez al día. El tratamiento puede administrarse sin tener en cuenta el momento de la diálisis.

Dado que existe un ajuste de la dosis basado en la función renal, se recomienda la evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con este medicamento y, posteriormente, de forma periódica.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia hepática de grado leve a moderado. Este medicamento no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que debe tenerse cuidado (ver sección 5.2).

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

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis basado en la edad.

Población pediátrica

Este medicamento no se debe usar en niños y adolescentes entre 10 y 17 años debido a su insuficiente eficacia.

Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2. Este medicamento no se ha estudiado en pacientes pediátricos de edad inferior a 10 años.

Forma de administración

Por vía oral.

Este medicamento se puede tomar con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sitagliptina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4 y 4.8).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Aspectos generales:

Este medicamento no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado a un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la resolución de la pancreatitis tras la interrupción de sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero se han notificado casos muy raros de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si se sospecha de pancreatitis, debe suspenderse la administración de este medicamento y de otros medicamentos potencialmente sospechosos; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar la administración de este medicamento.

Se debe tener precaución con pacientes con un historial de pancreatitis.

Hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con otros medicamentos antihiperoglucémicos

En los ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y como parte de una terapia combinada con medicamentos que no se sabe que causan hipoglucemia (es decir, metformina y/o un agonista PPAR γ), las tasas de hipoglucemia notificadas con sitagliptina fueron similares a las tasas de los pacientes que tomaban placebo. Se ha observado hipoglucemia cuando se utilizó sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia, puede considerarse una dosis menor de

sulfonilurea o insulina (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

La sitagliptina se excreta por vía renal. Para conseguir concentraciones plasmáticas de sitagliptina similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis más bajas en pacientes con TFG < 45 ml/min, así como en pacientes con ERT que requieran hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver sección 4.2 y 5.2).

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

Reacciones de hipersensibilidad

Tras la comercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y afecciones cutáneas exfoliativas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones se produjo dentro de los 3 primeros meses tras el inicio del tratamiento, y algunas notificaciones se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad, debe suspenderse la administración de Mapoli. Deben evaluarse otras causas potenciales del episodio e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide bulloso

Se han notificado casos de penfigoide bulloso después de la comercialización en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4, incluyendo sitagliptina. Si se sospecha de penfigoide bulloso, debe suspenderse la administración de este medicamento.

Este medicamento contiene:

Metil parahidroxibenzoato de sodio (E219): 2 mg por 1 ml. Puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Alcohol bencílico (E1519): 0,02 mg por 1 ml. El alcohol bencílico puede provocar una reacción alérgica. Debe tenerse en cuenta el riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica) en sujetos con insuficiencia hepática y renal y en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre sitagliptina

Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por la coadministración de medicamentos es bajo.

Los estudios *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del metabolismo limitado de sitagliptina es el CYP3A4, con la contribución del CYP2C8. En pacientes con una función renal normal, el metabolismo, incluyendo la vía del CYP3A4, desempeña solo un pequeño papel en el aclaramiento de sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de sitagliptina en caso de insuficiencia renal grave o de enfermedad renal terminal (ESRD). Por esta razón, es posible que los

inhibidores potentes del CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ESRD. El efecto de los inhibidores potentes del CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal no se ha evaluado en un estudio clínico.

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

Metformina: La administración conjunta de múltiples dosis de 1.000 mg de metformina dos veces al día con 50 mg de sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

Ciclosporina: Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glicoproteína P, sobre la farmacocinética de sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de sitagliptina en aproximadamente un 29% y un 68%, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de sitagliptina no se vio alterado de forma considerable.

Por lo tanto, no se esperan interacciones importantes con otros inhibidores de la glicoproteína P.

Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos

Digoxina: La sitagliptina tuvo un pequeño efecto 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 en plasma de la digoxina aumentó una media del 11%, y la $C_{máx}$ plasmática una media del 18%. No se recomienda ajuste de dosis de digoxina. Sin embargo, los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina deben ser vigilados cuando se administran sitagliptina y digoxina de forma concomitante.

Los datos *in vitro* indican que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En estudios clínicos, la sitagliptina no alteró de forma considerable la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia *in vivo* de una baja propensión a causar interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina puede ser un inhibidor leve de la glicoproteína P *in vivo*.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis elevadas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para humanos.

Debido a la falta de datos en humanos, este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la sitagliptina se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han mostrado que la sitagliptina se excreta en la leche materna. Este medicamento no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad de los hombres y las mujeres. No se dispone de datos en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, deberá tenerse en cuenta que pueden producirse mareos y somnolencia.

Además, debe alertarse a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando este medicamento se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (4,7%-13,8%) e insulina (9,6%) (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas (Tabla 1) según la frecuencia y el sistema de clasificación de órganos. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. La frecuencia de las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo de sitagliptina en monoterapia y la experiencia posterior a la comercialización

Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Trombocitopenia	Raro
Trastornos del sistema inmunológico	
Reacciones de hipersensibilidad, incluidas las Respuestas anafilácticas*, †	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hipoglucemia†	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	Frecuente
Mareos	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 necrotizante*, †	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito*	Poco frecuente
Angioedema*, †	Frecuencia no conocida
Erupción*, †	Frecuencia no conocida
Urticaria*, †	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea*, †	Frecuencia no conocida
Afecciones cutáneas exfoliativas, 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	
Insuficiencia renal*	Frecuencia no conocida
Insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

*Las reacciones adversas se identificaron a través de la vigilancia posterior a la comercialización.

† Ver sección 4.4.

‡ Véase el *Estudio de seguridad cardiovascular TECOS* más abajo.

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 la medicación y que se produjeron en al menos un 5% y con mayor frecuencia en pacientes tratados con sitagliptina incluyeron infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis.

Otras reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con la medicación que se produjeron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con sitagliptina (sin alcanzar el nivel del 5%, pero que se produjeron con una incidencia superior al 0,5% con sitagliptina que en el grupo de control) incluyeron 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. Estas incluyeron hipoglucemia (muy frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), gripe (frecuente con insulina (con o sin metformina)), náuseas 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 frecuente con metformina) y sequedad de boca (poco frecuente con insulina (con o sin metformina)).

Población pediátrica

En los ensayos clínicos 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 Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con sitagliptina (TECOS) incluyó a 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg diarios (o 50 mg diarios si el TFGe basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²), y a 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el objetivo de alcanzar los estándares regionales para la HbA1c y los factores de riesgo CV.

La incidencia global de reacciones adversas graves en los pacientes que recibieron 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, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y del 2,5% en los tratados con placebo; entre los pacientes que no utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y del 0,7% en los tratados con placebo. La incidencia de episodios de pancreatitis confirmados por adjudicación fue del 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y del 0,2% en los 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, se administraron dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En un estudio se observaron aumentos mínimos del QTc, no considerados clínicamente relevantes, con una dosis de 800 mg de sitagliptina. No hay experiencia con dosis superiores a 800 mg en estudios clínicos. En los estudios de fase I de dosis múltiples, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis de sitagliptina con dosis de hasta 600 mg al día durante períodos de hasta 10 días y 400 mg al día durante períodos de hasta 28 días.

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear la monitorización clínica (incluyendo la obtención de un electrocardiograma), e instituir una terapia de apoyo si es necesario.

La sitagliptina es modestamente dializable. En estudios clínicos, se eliminó aproximadamente el 13,5% de la dosis en una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Puede considerarse la posibilidad de realizar una hemodiálisis prolongada si es clínicamente apropiado. No se sabe si la sitagliptina es dializable mediante diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Este medicamento es un miembro de una clase de agentes antihiper glucémicos orales llamados inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). La mejora del control glucémico observada con este medicamento puede estar mediada por el aumento de los niveles de hormonas incretinas activas. Las hormonas incretinas, entre las que se encuentran el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), son liberadas por el intestino a lo largo del día, y sus niveles aumentan en respuesta a una comida. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en sangre son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y la liberación de insulina por parte de las células beta pancreáticas mediante vías de señalización intracelular en las que interviene el AMP cíclico.

Se ha demostrado que el tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de la DPP-4 en modelos animales de diabetes de tipo 2 mejora la capacidad de respuesta de las células beta a la glucosa y estimula la biosíntesis y la liberación de insulina. Al aumentar los niveles de insulina, aumenta la captación de glucosa en los tejidos. Además, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células alfa del páncreas. La disminución de las concentraciones de glucagón, junto con el aumento de los niveles de insulina, conduce a la reducción de la producción hepática de glucosa, lo que resulta en una disminución de los niveles de glucosa en sangre. Los efectos del GLP-1 y del GIP son dependientes de la glucosa, de modo que cuando las concentraciones de glucosa en sangre son bajas, no se observa la estimulación de la liberación de insulina ni la supresión de la secreción de glucagón por el GLP-1. Tanto para el GLP-1 como para el GIP, la estimulación de la liberación de insulina aumenta cuando la glucosa se eleva por encima de las concentraciones normales. Además, el GLP-1 no impide la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia. La actividad del GLP-1 y el GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para producir productos inactivos. La sitagliptina impide la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, aumentando así las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al aumentar los niveles de incretina activa, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y disminuye los niveles de glucagón de forma dependiente de la glucosa. En los pacientes con diabetes de tipo 2 con hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón conducen a una disminución de la hemoglobina A1c (HbA1c) y a una reducción de las concentraciones de glucosa en ayunas y postprandiales. El mecanismo dependiente de la glucosa de la sitagliptina es distinto del mecanismo de las sulfonilureas, que aumentan la secreción de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos y pueden provocar hipoglucemia en pacientes con diabetes de 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 estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9 a concentraciones terapéuticas.

En un estudio de dos días en sujetos sanos, la sitagliptina sola aumentó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la metformina sola aumentó las concentraciones de GLP-1 activo y total en grados similares.

La administración conjunta de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo.

La sitagliptina, pero no la metformina, aumentó las concentraciones de GIP activo.

Eficacia clínica y seguridad

En general, la sitagliptina mejoró el control glucémico cuando se utilizó como monoterapia o en tratamiento combinado en pacientes adultos con diabetes de tipo 2 (véase la Tabla 2).

Se realizaron dos estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de sitagliptina en monoterapia. El tratamiento con sitagliptina 100 mg una vez al día como monoterapia proporcionó mejoras significativas en la HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas (FPG) y la glucosa postprandial a las 2 horas (PPG a las 2 horas), en comparación con el placebo en dos estudios, uno de 18 y otro de 24 semanas de duración. Se observó una mejora de los marcadores indirectos (subrogados) de la función de las células beta, incluidos

el HOMA- β (evaluación del modelo homeostático de β), la relación proinsulina-insulina y las medidas de la capacidad de respuesta de las células beta a partir de la prueba de tolerancia a las comidas de muestreo frecuente. La incidencia observada de hipoglucemia en los pacientes tratados con sitagliptina fue similar a la del placebo.

El peso corporal no aumentó con respecto al basal con el tratamiento de sitagliptina en ninguno de los dos estudios, en comparación con una pequeña reducción en los pacientes que recibieron placebo.

100 mg de sitagliptina una vez al día proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos en comparación con el placebo en dos estudios de 24 semanas de sitagliptina como tratamiento complementario, uno en combinación con metformina y otro en combinación con pioglitazona. El cambio en el peso corporal con respecto al valor inicial fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con el placebo. En estos estudios, se registró una incidencia similar de hipoglucemia en los pacientes tratados con sitagliptina o con placebo.

Se diseñó un estudio de 24 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de la sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la glimepirida sola o a la glimepirida en combinación con metformina. La adición de sitagliptina a la glimepirida sola o a la glimepirida y la metformina proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos. Los pacientes tratados con sitagliptina experimentaron un ligero aumento del peso corporal en comparación con los que recibieron placebo.

Se diseñó un estudio de 26 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de la sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la combinación de pioglitazona y metformina. La adición de sitagliptina a la pioglitazona y la metformina proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos.

El cambio en el peso corporal con respecto al valor inicial fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con el placebo. La incidencia de hipoglucemia también fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina o con placebo.

Se diseñó un estudio de 24 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de la sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la insulina (a una dosis estable durante al menos 10 semanas) con o sin metformina (al menos 1.500 mg). En los pacientes que tomaban insulina premezclada, la dosis media diaria fue de 70,9 U/día. En los pacientes que tomaban insulina no premezclada (de acción intermedia/larga), la dosis media diaria fue de 44,3 U/día.

La adición de sitagliptina a la insulina proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos. No se produjeron cambios significativos en el peso corporal con respecto al valor basal en ninguno de los dos grupos.

En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de tratamiento inicial, sitagliptina 50 mg dos veces al día en combinación con metformina (500 mg o 1.000 mg dos veces al día) proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos en comparación con cualquiera de las monoterapias. La disminución del peso corporal con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina sola o placebo; no hubo cambios respecto al inicio en los pacientes que recibieron sitagliptina sola. La incidencia de hipoglucemia fue similar en todos los grupos de tratamiento.

Tabla 2. Resultados de HbA1c en estudios de monoterapia y terapia combinada 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 †(95% CI)
Estudios de monoterapia			
Sitagliptina 100 mg una vez al díaII§ (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 de terapia combinada			
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida a la terapia en curso con metformina % (N=453)	8,0	-0,7	-0,7‡ (-0,8; -0,5)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida a la terapia en curso con pioglitazona % (N=163)	8,1	-0,9	-0,7‡ (-0,9; -0,5)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida a la terapia en curso con glimepirida % (N=102)	8,4	-0,3	-0,6‡ (-0,8; -0,3)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida a la terapia en curso con glimepirida + metmorfina % (N=115)	8,3	-0,6	-0,9‡ (-1,1; -0,7)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida a la terapia en curso con pioglitazona + metmorfina# (N=152)	8,8	-1,2	-0,7‡ (-1,0; -0,5)
Terapia inicial (2 veces al día) % Sitagliptina 50 mg + metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6‡ (-1,8; -1,3)

Terapia inicial (2 veces al día) % Sitagliptina 50 mg + metformina 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1‡ (-2,3; -1,8)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida a la terapia en curso con 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).

‡ Medias de mínimos cuadrados ajustadas por el estado del tratamiento antihiper glucémico previo y el valor inicial.

‡ p<0,001 en comparación con placebo o placebo + tratamiento combinado.

§ HbA_{1c} (%) en la semana 18.

% HbA_{1c} (%) en la semana 24.

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

¶ Media de mínimos cuadrados ajustada por el uso de metformina en la visita 1 (sí/no), uso de insulina en la visita 1 (premezclada vs. no premezclada (de acción intermedia o prolongada), y el valor basal. Las interacciones entre el tratamiento y el estrato (uso de metformina e insulina) no fueron significativas (p > 0,10).

Se diseñó un estudio activo (con metformina) de 24 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de la sitagliptina 100 mg una vez al día (N=528) en comparación con metformina (N=522) en pacientes con un control glucémico inadecuado con dieta y ejercicio y que no estaban en tratamiento antihiper glucémico (sin terapia durante al menos 4 meses). La dosis media de metformina fue de aproximadamente 1.900 mg al día. La reducción de la HbA_{1c} con respecto a los valores basales medios del 7,2% fue de -0,43% para la sitagliptina y de -0,57% para la metformina (análisis por protocolo). La incidencia global de reacciones adversas gastrointestinales consideradas como relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina fue del 2,7% 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 disminuyó con respecto al valor basal en ambos grupos (sitagliptina, -0,6 kg; metformina -1,9 kg).

En un estudio en el que se comparó la eficacia y la seguridad de la adición de sitagliptina 100 mg una vez al día o de glipizida (una sulfonilurea) en pacientes con un control glucémico inadecuado con metformina en monoterapia, la sitagliptina fue similar a la glipizida en la reducción de la HbA_{1c}. La dosis media de glipizida utilizada en el grupo de comparación fue de 10 mg al día, y aproximadamente el 40% de los pacientes necesitaron una dosis de glipizida de ≤5 mg/día durante todo el estudio. Sin embargo, un mayor número de pacientes del grupo de sitagliptina que en el grupo de glipizida interrumpió el tratamiento por falta de eficacia. Los pacientes tratados con sitagliptina mostraron una disminución media significativa del peso corporal con respecto al valor inicial, en comparación con un aumento de peso significativo en los

pacientes a los que se administró glipizida (-1,5 frente a +1,1 kg). En este estudio, la relación entre proinsulina e insulina, un marcador de la eficacia de la síntesis y liberación de insulina, mejoró con sitagliptina y empeoró con el tratamiento con glipizida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (4,9%) fue significativamente inferior a la del grupo de glipizida (32,0%).

Se diseñó un estudio controlado con placebo de 24 semanas de duración en el que participaron 660 pacientes para evaluar la eficacia en el ahorro de insulina y la seguridad de la sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la insulina glargina con o sin metformina (al menos 1.500 mg) durante la intensificación del tratamiento con insulina. La HbA_{1c} inicial era del 8,74% y la dosis de insulina basal era de 37 UI/día. Se instruyó a los pacientes para que ajustaran su 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 HbA_{1c} en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina (con o sin metformina) fue de -1,31% frente a -0,87% en los pacientes tratados con placebo e insulina (con o sin metformina), una diferencia de -0,45% [IC del 95%: -0,60, -0,29]. La incidencia de la hipoglucemia en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina (con o sin metformina) fue de 25,2% frente a 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 diferencias en la incidencia de hipoglucemia grave.

Se realizó un estudio en el que se comparó la sitagliptina 25 o 50 mg una vez al día con la glipizida a dosis de 2,5 a 20 mg/día en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. En este estudio participaron 423 pacientes con insuficiencia renal crónica (tasa de filtración glomerular estimada < 50 ml/min). Después de 54 semanas, la reducción media de la HbA_{1c} con respecto al valor inicial fue de -0,76% con sitagliptina y de -0,64% con glipizida (análisis por protocolo). En este estudio, el perfil de eficacia y seguridad de la sitagliptina a dosis de 25 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 inferior a la del grupo de glipizida (17,0 %). También hubo una diferencia significativa entre los grupos con respecto al cambio del peso corporal inicial (sitagliptina - 0,6 kg; glipizida +1,2 kg).

Se realizó otro estudio en el que se comparó la sitagliptina 25 mg una vez al día con la glipizida a dosis de 2,5 a 20 mg/día en 129 pacientes con ERT que estaban en diálisis. Después de 54 semanas, la reducción media de la HbA_{1c} con respecto al valor inicial fue de -0,72 % con sitagliptina y de -0,87 % con glipizida. En este estudio, el perfil de eficacia y seguridad de la sitagliptina 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 estudio en el que participaron 91 pacientes con diabetes de tipo 2 e insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min), la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento con sitagliptina 25 o 50 mg una vez al día fueron en general similares a las del placebo. Además, tras 12 semanas, las reducciones medias de la HbA_{1c} (sitagliptina -0,59%; placebo -0,18%) y de la FPG (sitagliptina - 25,5 mg/dl; placebo -3,0 mg/dl) fueron en general similares a las observadas en otros estudios de monoterapia en pacientes con función renal normal (ver sección 5.2).

El TECOS fue un estudio aleatorio en 14.671 pacientes de la población por intención de tratar con una HbA_{1c} de \geq 6,5 a 8,0% con enfermedad CV establecida que recibieron sitagliptina (7.332) 100 mg diarios

(o 50 mg diarios si la TFGe basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) o placebo (7.339) añadidos al tratamiento habitual con el objetivo de alcanzar los estándares regionales para la HbA_{1c} y los factores de riesgo CV. Los pacientes con un TFGe < 30 ml/min/1,73 m² no fueron incluidos en el estudio. La población del estudio incluyó a 2.004 pacientes ≥ 75 años de edad y a 3.324 pacientes con insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m²).

A lo largo del estudio, la diferencia media (SD) global estimada en la HbA_{1c} entre los grupos de sitagliptina y placebo fue de 0,29% (0,01), IC del 95% (-0,32, -0,27); p $< 0,001$.

El criterio de valoración cardiovascular primario fue un compuesto de la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por angina inestable. Los criterios de valoración cardiovasculares secundarios incluían la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal; la primera aparición de los componentes individuales del objetivo primario compuesto; la mortalidad por todas las causas y los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca congestiva.

Tras una mediana de seguimiento de 3 años, la sitagliptina, añadida al tratamiento habitual, no aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores ni el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con el tratamiento habitual sin sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 3).

Tabla 3. Tasas de resultados cardiovasculares compuestos y resultados secundarios clave

	Sitagliptina 100 mg		Placebo		Coeficiente de riesgo (hazard ratio) (IC 95%)	Valor p†
	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes-años*	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes-años*		
Análisis en la población con intención de tratar						
Número de	7.332		7.339			
Criterio de valoración compuesto primario (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus 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 compuesto secundario (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, o ictus 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 ictus (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-años se calcula como $100 \times (\text{número total de pacientes con } \geq 1 \text{ evento durante el periodo de exposición elegible por el total de pacientes-años de seguimiento})$.

† Basado en un modelo de Cox estratificado por región. Para los criterios de valoración compuestos, los valores p corresponden a una prueba de no inferioridad que busca demostrar que el cociente de riesgos es inferior a 1,3. Para todos los demás criterios de valoración, los valores p corresponden a una prueba de diferencias en los cocientes de riesgo.

‡ El análisis de la hospitalización por insuficiencia cardíaca se ajustó por los antecedentes de insuficiencia cardíaca al inicio del estudio.

Población pediátrica

Se llevó a cabo un estudio doble ciego de 54 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de la 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 HbA_{1c} del 6,5% al 10%) o que habían recibido una dosis estable de insulina durante al menos 12 semanas (con HbA_{1c} del 7% al 10%). Los pacientes fueron aleatorizados a sitagliptina 100 mg una vez al día o a placebo durante 20 semanas.

La HbA_{1c} media basal fue del 7,5%. El tratamiento con sitagliptina 100 mg no proporcionó una mejora significativa de la HbA_{1c} a las 20 semanas. La reducción de la HbA_{1c} 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 de -0,2% (IC 95%: -0,7; 0,3). Ver sección 4.2.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a sujetos sanos, la sitagliptina se absorbió rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas (mediana de $T_{máx}$) que se produjeron entre 1 y 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de la sitagliptina fue de 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$, $C_{máx}$ fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es aproximadamente del 87%. Dado que la administración conjunta de una comida rica en grasas con sitagliptina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética, Sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

El AUC plasmático de la sitagliptina aumentó de forma proporcional a la dosis. La proporcionalidad de la dosis no se estableció para la $C_{máx}$ y C_{24hr} ($C_{máx}$ aumentó de manera más proporcional a la dosis y la C_{24h} aumentó de manera menos proporcional a la dosis).

Distribución

El volumen medio de distribución en estado estacionario tras 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

La sitagliptina se elimina principalmente inalterada en la orina, y su metabolismo es una vía menor. Aproximadamente el 79 % de la sitagliptina se excreta inalterada en la orina.

Tras una dosis oral de [^{14}C] de sitagliptina, aproximadamente el 16% de la radiactividad se excretó como metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos a niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibidora de la DPP-4 en plasma de la sitagliptina. Los estudios *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del metabolismo limitado de sitagliptina era el CYP3A4, con la contribución del CYP2C8.

Los datos *in vitro* mostraron que la sitagliptina no es un inhibidor de las isozimas CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6, y no es un inductor del CYP3A4 y CYP1A2.

Eliminación

Tras la administración de una dosis oral de [^{14}C] de sitagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 100% de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13%) o en la orina (87%) en el plazo de una semana desde la administración. El $t_{1/2}$ terminal aparente tras una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. La sitagliptina se acumula mínimamente con múltiples dosis. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

La eliminación de sitagliptina se produce principalmente a través de la excreción renal e implica una secreción tubular activa. La sitagliptina es un sustrato para el transportador humano de aniones orgánicos 3 (hOAT-3), que puede estar implicado en la eliminación renal de la sitagliptina. No se ha establecido la relevancia clínica del hOAT-3 en el transporte de sitagliptina. La sitagliptina también es un sustrato de la glicoproteína P, que también puede estar implicada en la mediación de la eliminación renal de la sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glicoproteína P, no redujo el aclaramiento renal de la sitagliptina. La sitagliptina no es un sustrato para los transportadores OCT2, OAT1 o PEPT1/2. *In vitro*, la sitagliptina no inhibió el transporte mediado por la OAT3 (CI 50=160 μM) o la glicoproteína P (hasta 250 μM) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un estudio clínico, la sitagliptina tuvo un pequeño efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que la

sitagliptina puede ser un inhibidor leve de la glicoproteína P.

Características en pacientes

La farmacocinética de sitagliptina fue generalmente similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

Insuficiencia renal

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

En comparación con los sujetos de control sanos normales, el AUC plasmático de la sitagliptina aumentó aproximadamente 1,2 veces y 1,6 veces en los pacientes con insuficiencia renal leve ($\text{TFG} \geq 60$ a < 90 ml/min) y en los pacientes con insuficiencia renal moderada ($\text{TFG} \geq 45$ a < 60 ml/min), respectivamente. Dado que aumentos de esta magnitud no son clínicamente relevantes, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

El AUC plasmático de la sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces en pacientes con deterioro renal moderado ($\text{TFG} \geq 30$ a < 45 ml/min), y aproximadamente 4 veces en pacientes con deterioro renal grave ($\text{TFG} < 30$ ml/min), incluso en pacientes con ERT en hemodiálisis. La sitagliptina se eliminó modestamente mediante hemodiálisis (13,5% en una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas que comenzó 4 horas después de la dosis). Para conseguir concentraciones plasmáticas de sitagliptina similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis más bajas en pacientes con $\text{TFG} < 45$ ml/min (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar 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, debido a que la sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis basado en la edad. La edad no tuvo un impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptina según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de la Fase I y la Fase II. Los sujetos de edad avanzada (de 65 a 80 años) tuvieron aproximadamente un 19% más de concentraciones plasmáticas de sitagliptina en comparación con los sujetos más jóvenes.

Población pediátrica

Se investigó la farmacocinética de 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 en base a la relación PK/PD similar entre la dosis de 50 mg y 100 mg. No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos con edad < 10 años.

Otras características de los pacientes

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo, la raza o el índice de masa corporal (IMC). Estas características no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptina, según un análisis compuesto de los datos farmacocinéticos de la fase I y un análisis farmacocinético poblacional de los datos de la fase I y la fase II.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se observó toxicidad renal y hepática en roedores a valores de exposición sistémica 58 veces el nivel de exposición humana, mientras que el nivel sin efecto se encontró a 19 veces el nivel de exposición humana. Se observaron anomalías en los dientes incisivos en ratas a niveles de exposición 67 veces el nivel de exposición clínica; el nivel sin efecto para este hallazgo fue 58 veces basado en el estudio de 14 semanas en ratas. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos. Se observaron signos físicos transitorios relacionados con el tratamiento, algunos de los cuales sugieren toxicidad neural, como respiración con la boca abierta, salivación, émesis con espuma blanca, ataxia, temblores, disminución de la actividad y/o postura encorvada en perros a niveles de exposición aproximadamente 23 veces el nivel de exposición clínica. Además, también se observó histológicamente una degeneración muy leve o leve del músculo esquelético a dosis que resultaron en niveles de exposición sistémica de aproximadamente 23 veces el nivel de exposición humana. Se encontró un nivel sin efecto para estos hallazgos a una exposición 6 veces el nivel de exposición clínica.

No se ha demostrado en los estudios preclínicos que la sitagliptina sea genotóxica. La sitagliptina no fue carcinógena en ratones. En ratas, hubo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos a niveles de exposición sistémica 58 veces el nivel de exposición humana. Dado que se ha demostrado que la hepatotoxicidad se correlaciona con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en ratas fue probablemente secundario a la toxicidad hepática crónica a esta alta dosis. Debido al elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estos cambios neoplásicos no se consideran relevantes para la situación en humanos.

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

En un estudio de desarrollo pre/postnatal realizado en ratas, la sitagliptina no mostró efectos adversos.

Los estudios de toxicidad para la reproducción mostraron un ligero aumento de la incidencia de malformaciones de las costillas fetales relacionadas con el tratamiento (ausencia, hipoplasia y ondulación de las costillas) en las crías de las ratas a niveles de exposición sistémica más de 29 veces los niveles de exposición humana. La toxicidad materna se observó en conejos a niveles de exposición más de 29 veces la exposición humana. Debido a los altos márgenes de seguridad, estos resultados no sugieren un riesgo relevante para la reproducción humana. La sitagliptina se secreta en cantidades considerables en la leche de ratas lactantes (relación leche/plasma: 4:1)

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Parahidroxibenzoato de sodio (E219)

Hidroxietilcelulosa (E1525)

Ácido cítrico (E330)

Edetato disódico (E385)

Polisorbato 80 (E433)

Butil hidroxianisol (E320)

Citrato de sodio (E331)

Polisucra 7477 (que contiene sucralosa (E955), acesulfamo)

Sabor a frutas del bosque (compuesto por maltodextrina (E1400), almidón modificado (E1400-E1500), ácido láctico (E270), alcohol bencílico (E1519), alcohol etílico (E1510), butirato de etilo, aroma a frambuesa , propilenglicol (E1520))

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

24 meses

Tras la primera apertura del frasco, la solución puede conservarse durante 90 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Después de la primera apertura, conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio ámbar (Tipo III)

Cierres: Sellado con tapón a prueba de niños y cierre anti manipulaciones, con una jeringa dosificadora de medicación de 5 ml (de plástico) graduada con 0,5 ml y con marcado CE (0459 CE).

Tamaño del envase: 100 ml

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, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glenmark Arzneimittel GmbH

Industriestr. 31,

82194 Gröbenzell,

Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

86637

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

Fecha de la primera autorización: 16/marzo/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2024

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>)