

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sitagliptina Grindeks 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Sitagliptina Grindeks 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Sitagliptina Grindeks 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene sitagliptina hidrocloreuro monohidrato equivalente a 25 mg, 50 mg o 100 mg de sitagliptina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Sitagliptina Grindeks 25 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos, de color amarillo claro, con la marca «25» en una cara. El comprimido tiene un diámetro de 6,0 mm aproximadamente.

Sitagliptina Grindeks 50 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos, de color amarillo, con la marca «50» en una cara y una ranura de corte en la otra cara. El comprimido tiene un diámetro de 8,0 mm aproximadamente.

Sitagliptina Grindeks 100 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos, de color amarillo, con la marca «100» en una cara y una ranura de corte en la otra cara. El comprimido tiene un diámetro de 10,0 mm aproximadamente.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Como monoterapia:

- En pacientes controlados insuficientemente solo con dieta y ejercicio y en los que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia.

Como tratamiento oral doble en combinación con:

- Metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con metformina en monoterapia, no proporcionen un control glucémico suficiente.
- Una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea en monoterapia, no proporcionen un control glucémico suficiente y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.
- Un agonista del receptor gamma activado deproliferador del peroxisoma (PPAR γ) (por ejemplo, tiazolidinediona) cuando el uso de un agonista del PPAR γ es adecuado y en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con un agonista del PPAR γ en monoterapia, no proporcionen un control glucémico suficiente.

Como tratamiento oral triple en combinación con:

- Una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento doble con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico suficiente.
- Un agonista del PPAR γ y metformina cuando el uso de agonistas del PPAR γ es adecuado y en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento doble con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico suficiente.

Sitagliptina está, además, indicada como tratamiento adicional a la insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina no proporcionen un control glucémico suficiente.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis es de 100 mg de sitagliptina una vez al día. Cuando se usa en combinación con metformina y/o agonista del PPAR γ , debe mantenerse la dosis de metformina y/o del agonista del PPAR γ y Sitagliptina debe administrarse de forma concomitante.

Cuando Sitagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse la posibilidad de administrar una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

Si se omite una dosis de Sitagliptina, el paciente debe tomarla en cuanto se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro antidiabético, es preciso comprobar las condiciones de uso en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 60 a < 90 ml/min), no es preciso ajustar la dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), no es preciso ajustar la dosis.

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

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFG ≥ 15 a < 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT) (TFG < 15 ml/min), incluidos aquellos que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de Sitagliptina es de 25 mg una vez al día. El tratamiento se puede administrar con independencia del momento en que se realice la diálisis.

Dado que la dosis debe ajustarse de acuerdo con la función renal, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Sitagliptina y posteriormente de forma periódica.

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no es necesario ajustar la dosis. No se ha estudiado el uso de Sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que debe utilizarse con precaución (ver sección 5.2).

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

La sitagliptina no se debe utilizar en niños y adolescentes de 10 a 17 años debido a su escasa eficacia. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2. No se ha estudiado el uso de sitagliptina en pacientes pediátricos menores de 10 años.

Forma de administración

Sitagliptina puede tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Información general

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 la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda, es decir, dolor abdominal intenso y persistente. Se ha observado la resolución de la pancreatitis tras interrumpir el uso de sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero en muy raras ocasiones se han descrito casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si se sospecha pancreatitis, se debe interrumpir la administración de Sitagliptina y otros medicamentos potencialmente sospechosos; si se confirma 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 antihiper glucemiantes

En los ensayos clínicos de sitagliptina en monoterapia y en combinación con medicamentos de los que no hay constancia de que provoquen hipoglucemia (es decir, metformina y/o un agonista del PPAR γ), las tasas de hipoglucemia notificadas con sitagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo.

Se ha observado hipoglucemia cuando se usa sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por tanto, se puede considerar el uso de una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

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

Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro antidiabético, es preciso comprobar las condiciones de uso en pacientes con insuficiencia renal.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado notificaciones poscomercialización de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson. Estas reacciones se produjeron en los tres primeros meses desde el inicio del tratamiento; algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento con Sitagliptina. Se deben evaluar otras posibles causas del episodio e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide ampolloso

Se han comunicado notificaciones poscomercialización de penfigoide ampolloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4, incluida la sitagliptina. Si se sospecha penfigoide ampolloso, se debe interrumpir el tratamiento con Sitagliptina.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio 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 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 limitado metabolismo de la sitagliptina fue la CYP3A4, con participación de la CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluida la vía de la CYP3A4, solo desempeña un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de la CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) alteren la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. El efecto de los inhibidores potentes de la CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal no se ha evaluado en un estudio clínico.

Los estudios de transporte *in vitro* mostraron que la sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína p y del transportador de aniones orgánicos tipo 3 (OAT3). El transporte de sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* mediante 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 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 llevó a cabo un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína p, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La coadministración de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó los valores de AUC y $C_{\text{máx}}$ de la sitagliptina en aproximadamente el 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de la sitagliptina no se alteró de forma significativa. Por tanto, no es previsible que se produzcan interacciones importantes con otros inhibidores de la glucoproteína p.

Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos

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

Los datos *in vitro* sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En los estudios clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina ni los anticonceptivos orales, lo que aporta evidencia *in vivo* de una escasa tendencia a causar interacciones con los sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína p *in vivo*.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Ante la falta de datos en humanos, no debe utilizarse Sitagliptina durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si sitagliptina se excreta en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado la excreción de sitagliptina en la leche materna. No debe utilizarse Sitagliptina durante la lactancia.

Fertilidad

Los datos en animales no sugieren que el tratamiento con sitagliptina tenga ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina. No se dispone de datos en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Sitagliptina 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 advertir a los pacientes acerca 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, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en relación con el uso en combinación con sulfonilureas (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) clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Frecuencia de las reacciones adversas identificadas en estudios 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 inmunitario	
Reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Trastornos metabólicos y nutricionales	
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
Trastornos exfoliativos de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Penfigoide ampolloso [*]	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Artralgia [*]	Frecuencia no conocida
Mialgia [*]	Frecuencia no conocida
Dolor de espalda [*]	Frecuencia no conocida

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Artropatía*	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
Disfunción renal*	Frecuencia no conocida
Insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

* Reacciones adversas identificadas durante la vigilancia poscomercialización.

† Ver sección 4.4.

‡ Ver el estudio de seguridad cardiovascular TECOS a continuación.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Además de las reacciones adversas relacionadas con el fármaco descritas anteriormente, las reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento y que se produjeron en al menos un 5 % de los pacientes, y más frecuentemente en pacientes tratados con sitagliptina, fueron las infecciones de las vías respiratorias altas y la 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 con una incidencia > 0,5 % más alta en el grupo de sitagliptina que en el grupo de control) fueron artrosis y dolor en las extremidades.

Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina con otros antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina en monoterapia. Estas reacciones adversas fueron hipoglucemia (muy frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), gripe (frecuente con insulina [con o sin metformina]), náuseas y vómitos (frecuente con metformina), flatulencia (frecuente con metformina o pioglitazona), estreñimiento (frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), edema periférico (frecuente con pioglitazona o con la combinación de pioglitazona y metformina), somnolencia y diarrea (poco frecuentes con metformina) y sequedad de boca (poco frecuente con insulina [con o sin metformina]).

Población pediátrica

En los ensayos clínicos realizados con sitagliptina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue comparable al observado en adultos.

Estudio de seguridad cardiovascular TECOS

El ensayo de evaluación de resultados cardiovasculares con sitagliptina (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) incluyó 7332 pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y 7339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de alcanzar los objetivos regionales de HbA_{1c} y de factores de riesgo cardiovascular (CV). La incidencia global de acontecimientos adversos 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 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 ni una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y del 0,7 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue del 0,3 % en los pacientes tratados con sitagliptina y del 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 sujetos sanos, se administraron dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En un estudio se observaron prolongaciones mínimas del QTc, que no se consideraron clínicamente relevantes, con la dosis de 800 mg de sitagliptina. No hay experiencia con dosis mayores de 800 mg en estudios clínicos. En estudios de fase I con dosis múltiples, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con sitagliptina en dosis de hasta 600 mg al día durante periodos de hasta 10 días y de 400 mg al día durante periodos de hasta 28 días.

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, como eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, realizar un seguimiento clínico (incluso hacer un electrocardiograma) y, en caso necesario, instaurar un tratamiento de apoyo.

La sitagliptina se dializa moderadamente. En los estudios clínicos, se eliminó aproximadamente el 13,5 % de la dosis durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Si es clínicamente apropiado, puede considerarse una hemodiálisis prolongada. Se desconoce si la sitagliptina es dializable mediante diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Sitagliptina pertenece a una clase de antihiper glucemiantes orales denominados *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, que incluyen el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa en sangre son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina por parte de las células β pancreáticas mediante vías de señalización intracelulares en las que interviene el AMP cíclico. El tratamiento con inhibidores del GLP-1 o 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. Al aumentar los niveles de insulina, aumenta la captación tisular de glucosa. Además, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón por las células α pancreáticas. Unas menores concentraciones de glucagón, junto con unos niveles más elevados de insulina, dan lugar a una disminución de la producción hepática de glucosa, con la consiguiente disminución de los niveles de glucosa en sangre. Los efectos del GLP-1 y el GIP dependen de la glucosa, de manera que cuando las concentraciones de glucosa en sangre son bajas, no se observa estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la secreción de glucagón por el GLP-1. Para el GLP-1 y el GIP, la estimulación de la liberación de insulina aumenta cuando la glucosa aumenta por encima de las concentraciones normales. Además, el GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia.

La actividad del GLP-1 y del GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para formar productos inactivos. La sitagliptina evita la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, con lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al aumentar los niveles de incretinas activas, la sitagliptina incrementa la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón de una manera dependiente de la glucosa. En pacientes con diabetes tipo 2 que presentan hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón reducen las concentraciones de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) y de glucosa en ayunas y posprandial. El mecanismo de la sitagliptina, dependiente de la glucosa, es distinto del mecanismo de las sulfonilureas, que incrementan la secreción de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos, y puede provocar hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. La sitagliptina es un inhibidor potente y muy 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 de duración en sujetos 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 una medida similar. La coadministración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no la de metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo.

Eficacia clínica y seguridad

En general, el control glucémico mejoró con sitagliptina cuando se administró en monoterapia o en combinación en pacientes adultos con diabetes tipo 2 (ver Tabla 2).

Se han realizado dos estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de sitagliptina en monoterapia. El tratamiento con 100 mg de sitagliptina en monoterapia una vez al día logró una mejoría significativa de la HbA_{1c}, la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la glucosa posprandial a las 2 horas (GPP a las 2 horas) en comparación con placebo, en dos estudios, uno de 18 semanas y otro de 24 semanas de duración. Se observó una mejoría de los marcadores indirectos de la función de las células β , como HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment- β*), el cociente entre proinsulina e insulina y las 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 los pacientes tratados con sitagliptina fue similar a la observada con placebo. El peso corporal no aumentó con respecto al valor basal tras el tratamiento con sitagliptina en ningún estudio, en comparación con una pequeña disminución del peso en los pacientes que recibieron placebo.

La administración de 100 mg de sitagliptina una vez al día se asoció a unas mejoras significativas de los parámetros glucémicos en comparación con placebo en dos estudios de 24 semanas de duración con sitagliptina como tratamiento suplementario, en combinación con metformina en uno de los estudios y en combinación con pioglitazona en el otro. El cambio en el peso corporal respecto al valor basal fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina y en los que recibieron placebo. En estos estudios hubo una incidencia similar de hipoglucemia notificada en los pacientes tratados con sitagliptina o placebo.

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

Se diseñó un estudio controlado con placebo de 26 semanas de duración 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 al tratamiento con pioglitazona y metformina se asoció a mejoras significativas en los parámetros glucémicos. El cambio en el peso corporal respecto al valor basal fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina y en los que recibieron placebo. La incidencia de hipoglucemia también fue similar entre los pacientes tratados con sitagliptina o placebo.

Se diseñó un estudio controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la insulina (en una dosis estable durante al menos 10 semanas), con o sin metformina (al menos 1500 mg). La dosis media diaria en los pacientes que utilizaban insulina premezclada fue de 70,9 U/día. La dosis media diaria en los pacientes que no utilizaban insulina premezclada (de acción intermedia/prolongada) fue de 44,3 U/día. La adición de sitagliptina al tratamiento con insulina se asoció a mejoras significativas en los parámetros glucémicos. No hubo cambios significativos en el peso corporal con respecto al valor basal en ningún grupo.

En un estudio factorial controlado con placebo de 24 semanas de duración sobre el tratamiento inicial, la administración de 50 mg de sitagliptina dos veces al día en combinación con metformina (500 mg o 1000 mg dos veces al día) se asoció a mejoras significativas de los parámetros glucémicos en comparación con cualquiera de los dos fármacos en monoterapia. La disminución del peso corporal observada 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 todos los grupos de tratamiento.

Tabla 2. Resultados de HbA_{1c} en ensayos controlados con placebo de sitagliptina en monoterapia y en combinación*

Estudio	HbA _{1c} media basal (%)	Cambio medio respecto al valor basal de HbA _{1c} (%) [†]	Cambio medio de HbA _{1c} respecto al valor basal (%) [†] (IC del 95 %)
Estudios de sitagliptina en monoterapia			
100 mg de sitagliptina una vez al día [§] (N = 193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8, -0,4)
100 mg de sitagliptina una vez al día (N = 229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0, -0,6)
Estudios de sitagliptina en combinación			
100 mg de sitagliptina una vez al día añadida al tratamiento en curso con metformina (N = 453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
100 mg de sitagliptina una vez al día añadida al tratamiento en curso con pioglitazona (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)
100 mg de sitagliptina una vez al día añadida al tratamiento en curso con glimepirida (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)
100 mg de sitagliptina una vez al día añadida al tratamiento en curso con glimepirida + metformina (N = 115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)
100 mg de sitagliptina una vez al día añadida al tratamiento en curso con	8,8	-1,2	-0,7 [‡]

pioglitazona + metformina [#] (N = 152)			(-1,0, -0,5)
Tratamiento inicial (dos veces al día) : 50 mg de sitagliptina + 500 mg de metformina (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Tratamiento inicial (dos veces al día) : 50 mg de sitagliptina + 1000 mg de metformina (N = 178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)
100 mg de sitagliptina una vez al día añadida al tratamiento en curso con insulina (+/- metformina) (N = 305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 ^{‡,¶} (-0,7, -0,4)

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

† Media de mínimos cuadrados ajustada en función del tratamiento antiglicémico previo y el valor basal.

‡ $p < 0,001$ en comparación con placebo o con 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 en función del uso de metformina en la visita 1 (sí/no), el uso de insulina en la visita 1 (premezclada frente a no premezclada [acción intermedia o 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 controlado con tratamiento activo (metformina) de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de 100 mg de sitagliptina una vez al día (N = 528) en comparación con metformina (N = 522) en pacientes con un control glucémico insuficiente con dieta y ejercicio que no estuvieran recibiendo ningún tratamiento antihiper glucemiante (al menos en los 4 últimos meses). La dosis media de metformina fue de aproximadamente 1900 mg por día. La reducción de la HbA_{1c} respecto al valor basal medio 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 que se consideraron relacionadas con el fármaco 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 (1,3 % con sitagliptina; 1,9 % con metformina). El peso corporal disminuyó respecto al valor basal en ambos grupos (-0,6 kg con sitagliptina; -1,9 kg con metformina).

En un estudio 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 insuficiente con metformina en monoterapia, la sitagliptina fue similar a la glipizida en cuanto a la reducción de la HbA_{1c}. La dosis media de glipizida utilizada en el grupo de comparación fue de 10 mg al día; aproximadamente el 40 % de los pacientes precisaron una dosis de glipizida de ≤ 5 mg/día a lo largo del estudio. Sin embargo, hubo más pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a la falta de eficacia en el grupo de sitagliptina que en el grupo de glipizida. Los pacientes tratados con sitagliptina mostraron una reducción media significativa del peso corporal con respecto al valor basal, en comparación con un aumento de peso significativo en los pacientes tratados con glipizida (-1,5 frente a +1,1 kg). En este estudio, el cociente entre proinsulina e insulina, un marcador de la eficacia de la síntesis y liberación de insulina, mejoró con sitagliptina y empeoró con glipizida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (4,9 %) fue significativamente menor que en el 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 sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a insulina glargina con o sin metformina (al menos 1500 mg) durante la intensificación

del tratamiento con insulina. La HbA_{1c} basal fue de 8,74 % y la dosis basal de insulina fue de 37 UI/día. Se enseñó a los pacientes a ajustar sus dosis de insulina glargina en función de los valores de glucemia en ayunas obtenidos por punción del 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 %, en comparación con -0,87 % en los pacientes tratados con placebo e insulina (con o sin metformina), lo que supone una diferencia de -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 en el 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 el uso de 25 o 50 mg de sitagliptina una vez al día con 2,5 a 20 mg/día de glipizida en pacientes con insuficiencia renal de 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} respecto al valor basal 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 sitagliptina en dosis de 25 o 50 mg una vez al día fue en general similar al observado en otros estudios de monoterapias 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 se observó una diferencia significativa entre los grupos en cuanto al cambio en el peso corporal respecto al valor basal (-0,6 kg con sitagliptina; +1,2 kg con glipizida).

Se realizó otro estudio en el que se comparó el uso de 25 mg de sitagliptina una vez al día con 2,5 a 20 mg/día de glipizida en 129 pacientes con ERT que estaban en diálisis. Después de 54 semanas, la reducción media de la HbA_{1c} respecto al valor basal fue de -0,72 % con sitagliptina y de -0,87 % con glipizida. En este estudio, el perfil de eficacia y seguridad de sitagliptina en dosis de 25 mg una vez al día fue en general similar al observado en otros estudios de monoterapias en pacientes con función renal normal. La incidencia de hipoglucemia no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (6,3 % con sitagliptina; 10,8 % con glipizida).

En otro estudio en el que participaron 91 pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min), la seguridad y tolerabilidad del tratamiento con sitagliptina en dosis de 25 o 50 mg una vez al día fueron en general similares a las observadas con placebo. Además, después de 12 semanas, las reducciones medias en la HbA_{1c} (-0,59 % con sitagliptina; -0,18 % con placebo) y en la GPA (-25,5 mg/dl con sitagliptina; -3,0 mg/dl con placebo) fueron en general similares a las observadas en otros estudios de monoterapias en pacientes con función renal normal (ver sección 5.2).

El TECOS fue un estudio aleatorizado con 14 671 pacientes en la población por intención de tratar que presentaban una HbA_{1c} de $\geq 6,5$ a 8,0 % y enfermedad CV establecida que recibieron sitagliptina (7332) en dosis de 100 mg al día (o 50 mg al día si la TFGe basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) o placebo (7339) añadido al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándar de HbA_{1c} y de los factores de riesgo CV. En el estudio no se incluyeron pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73 m². La población del estudio incluyó 2004 pacientes de ≥ 75 años y 3324 pacientes con insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m²).

En el transcurso del estudio, la diferencia total estimada media (DE) en la HbA_{1c} entre los grupos de sitagliptina y placebo fue del 0,29 % (0,01), IC del 95 % (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

La variable principal cardiovascular fue una combinación del primer episodio de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por angina inestable. Las variables secundarias cardiovasculares fueron: el primer episodio de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal; el primer episodio de los componentes individuales de la variable principal compuesta; la mortalidad por cualquier causa; y la hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva.

Después de una mediana de seguimiento de 3 años, la adición de sitagliptina al tratamiento habitual no aumentó el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos importantes 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 las variables cardiovasculares compuestas y de las variables secundarias clave

	100 mg de sitagliptina		Placebo		Hazard ratio (IC del 95 %)	Valor de p^{\dagger}
	N (%)	Tasa de incidenci a por 100 años- paciente*	N (%)	Tasa de incidenci a por 100 años- paciente*		
Análisis de la población por intención de tratar						
Número de pacientes	7332		7339			
Variable principal compuesta (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
Variable secundaria compuesta (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
Variable secundaria						
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 años-paciente se calcula como $100 \times$ (número total de pacientes con ≥ 1 acontecimiento durante el período de exposición elegible dividido por el total de años-paciente de seguimiento).

[†] Basado en un modelo de Cox estratificado por región. Para las variables compuestas, los valores de p corresponden a una prueba de no inferioridad cuyo objetivo es demostrar que el *hazard ratio* es menor de 1,3. Para todas las demás variables, 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 en función de los antecedentes de insuficiencia cardíaca al inicio del estudio.

Población pediátrica

Se realizó un estudio doble ciego de 54 semanas para evaluar la eficacia y seguridad del uso de 100 mg de sitagliptina una vez al día en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años) con diabetes tipo 2 que no hubieran recibido antihiper glucemiantes durante al menos 12 semanas (con un valor de HbA_{1c} del 6,5 % al 10 %) o que estuvieran en tratamiento con una dosis estable de insulina durante al menos 12 semanas (con un valor de HbA_{1c} del 7 % al 10 %). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 100 mg de sitagliptina una vez al día o placebo durante 20 semanas.

La media basal de HbA_{1c} fue del 7,5 %. El tratamiento con 100 mg de sitagliptina no se asoció a una mejoría 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 que recibieron placebo (N = 95), lo que equivale a una diferencia de -0,2 % (IC del 95 %: -0,7, 0,3). Ver sección 4.2.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de una dosis de 100 mg en sujetos sanos, la sitagliptina se absorbió rápidamente hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas (mediana del T_{máx}) entre 1 y 4 horas después de la administración; el AUC de la sitagliptina fue de 8,52 µM•h y la C_{máx} fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de la sitagliptina es de aproximadamente el 87 %. Dado que la coadministración de sitagliptina con una comida rica en grasas no tuvo efectos sobre la farmacocinética, la sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

El AUC plasmática de la sitagliptina aumentó de manera proporcional a la dosis. No se ha establecido la proporcionalidad de la C_{máx} y la C_{24h} con la dosis (la C_{máx} mostró un aumento mayor y la C_{24h} mostró un aumento menor que el correspondiente a la proporcionalidad con la dosis).

Distribución

El volumen medio de distribución en estado estacionario después de una dosis única intravenosa de 100 mg de sitagliptina en sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina que se une a las proteínas plasmáticas de manera reversible es baja (38 %).

Biotransformación

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

Tras la administración de una dosis oral de [¹⁴C] sitagliptina, aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó en forma de metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos en cantidades mínimas y no se espera que contribuyan a la actividad inhibidora de la DPP-4 en plasma que ejerce sitagliptina. Los estudios *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de la sitagliptina fue la CYP3A4, con participación de la CYP2C8.

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

Eliminación

Tras la administración de una dosis oral de [¹⁴C] sitagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) o en la orina (87 %) durante 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. La sitagliptina solo se acumula mínimamente tras dosis repetidas. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

La eliminación de sitagliptina se produce principalmente por excreción renal y en ella interviene la secreción tubular activa. La sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos tipo 3 humano (hOAT-3), que puede intervenir en la eliminación renal de la sitagliptina. No se ha establecido la relevancia clínica del hOAT-3 en el transporte de la sitagliptina. La sitagliptina también es sustrato de la

glucoproteína p, que también podría intervenir como mediadora en la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína p, no redujo el aclaramiento renal de sitagliptina. La sitagliptina no es sustrato de los transportadores OCT2, OAT1 ni PEPT1/2. *In vitro*, la sitagliptina no inhibió el transporte mediado por el OAT3 ($IC_{50} = 160 \mu M$) ni por la glucoproteína p (hasta $250 \mu M$) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un estudio clínico, la sitagliptina tuvo poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que la sitagliptina podría ser un ligero inhibidor de la glucoproteína p.

Características de los pacientes

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

Insuficiencia renal

Se realizó un estudio 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 sujetos sanos normales como control. El estudio incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, así como pacientes con ERT en hemodiálisis. Además, se evaluaron los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (incluida la ERT) mediante análisis de farmacocinética poblacional.

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

El AUC plasmática de la sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces en los pacientes con insuficiencia renal moderada ($TFG \geq 30$ a < 45 ml/min) y aproximadamente 4 veces en los pacientes con insuficiencia renal grave ($TFG < 30$ ml/min), incluidos los pacientes con ERT en hemodiálisis. La sitagliptina se eliminó de manera moderada mediante hemodiálisis (13,5 % durante una sesión de hemodiálisis de 3-4 horas, comenzando 4 horas después de la administración). Para lograr unas concentraciones plasmáticas de sitagliptina similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con una $TFG < 45$ 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, dado que la sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de la sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad. La edad no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina, a tenor de un análisis de farmacocinética poblacional de los datos de fase I y de fase II. Los sujetos de edad avanzada (de 65 a 80 años) presentaron unas concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % más altas que las de los pacientes 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) con diabetes tipo 2. En esta población, el AUC ajustada en función de la dosis de sitagliptina en plasma fue aproximadamente un 18 % menor en comparación con el de 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, a juzgar por una relación FC/FD similar entre la dosis de 50 mg y la de 100 mg. No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos < 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 ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina, a juzgar por un análisis compuesto de datos farmacocinéticos de fase I y un análisis de farmacocinética poblacional de datos de fase I y de fase II.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

La sitagliptina no ha mostrado genotoxicidad en los estudios preclínicos. La sitagliptina no fue carcinógena en ratones. En ratas, se observó un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con unos niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición en humanos. Dado que se ha demostrado una correlación entre la hepatotoxicidad y la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en las ratas probablemente fue secundario a la toxicidad hepática crónica observada a dosis tan altas. Teniendo en cuenta el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estos cambios neoplásicos no se consideran de interés para la situación en seres humanos.

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 prenatal y posnatal en ratas, la sitagliptina no mostró efectos adversos.

Los estudios de toxicidad para la reproducción mostraron un ligero aumento de la incidencia de malformaciones costales fetales relacionadas con el tratamiento (costillas ausentes, hipoplásicas y onduladas) en las crías de rata con una exposición sistémica correspondiente a 29 veces la exposición en humanos. Se observó toxicidad materna en conejos con niveles de exposición correspondientes a más de 29 veces la exposición en humanos. Teniendo en cuenta los elevados márgenes de seguridad, estos

hallazgos no sugieren un riesgo importante para la reproducción en humanos. La sitagliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en cantidades considerables (relación leche/plasma de 4:1).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina (E460)
Hidrogenofosfato de calcio (E341)
Croscarmelosa sódica (E468)
Fumarato de estearilo y sodio (E485)
Estearato de magnesio (E572)

Recubrimiento con película del comprimido:

Comprimidos de 25 mg:

Copolímero de injerto de alcohol polivinílico de macrogol (E1209)
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)
Monocaprilocaprato de glicerol (tipo 1) (E471)
Alcohol polivinílico (E1203)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

Comprimidos de 50 mg:

Copolímero de injerto de alcohol polivinílico de macrogol (E1209)
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)
Monocaprilocaprato de glicerol (tipo 1) (E471)
Alcohol polivinílico (E1203)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Comprimidos de 100 mg:

Copolímero de injerto de alcohol polivinílico de macrogol (E1209)
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)
Monocaprilocaprato de glicerol (tipo 1) (E471)
Alcohol polivinílico (E1203)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVDC/aluminio con 28, 56 o 98 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, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53

Rīga, LV-1057

Letonia

Teléfono: +371 67083205

Fax: +371 67083505

Correo electrónico: grindeks@grindeks.lv

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

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

Abril 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2021

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