# FICHA TÉCNICA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sitagliptina Biogaran 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 69,52 mg sitagliptina tartrato hemihidrato equivalente a 50 mg de sitagliptina.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película, redondo, de color beige claro, 8 mm de diámetro, con "50" por una cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

como monoterapia

- en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y para los que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia.

como terapia oral doble en combinación con

- metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no proporcionen un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.
- un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPARγ) (por ejemplo tiazolidindiona) cuando el uso de agonista PPARγ es adecuado y en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPARγ solo, no proporcionen un control glucémico adecuado.

como terapia oral triple en combinación con

- una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- un agonista PPARγ y metformina cuando el uso de agonista PPARγ es adecuado y en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

## 4.2 Posología y forma de administración

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

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

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

Poblaciones especiales

*Insuficiencia renal*

Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.

En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 50 ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl ≥ 30 a < 50 ml/min) la dosis de sitagliptinaes 50 mg una vez al día.

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

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

*Insuficiencia hepática*

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener cuidado (ver sección 5.2).

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

*Pacientes de edad avanzada*

No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad.

*Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de sitagliptina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Sitagliptina puede tomarse con o sin alimentos.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

## 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo 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

Generales

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

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de sitagliptina como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con sitagliptina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Hipoglucemia cuando se usa en combinación con otros medicamentos antihiperglucemiantes

En los ensayos clínicos de sitagliptina en monoterapia y en terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (p.ej., metformina y/o un agonista PPARγ), los índices de hipoglucemia notificados con sitagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Se ha observado hipoglucemia cuando se usa sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por tanto, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Sitagliptina se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones de sitagliptina en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, así como en pacientes con ERT que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han recogido notificaciones post-comercialización de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones ocurrió en los tres primeros meses desde el inicio del tratamiento, algunos casos sucedieron después de la primera dosis. Si hay sospecha de una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento con sitagliptina. Se deben evaluar otras causas potenciales del acontecimiento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide bulloso

Hay informes de poscomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 incluyendo sitagliptina. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, el tratamiento con sitagliptina se debe interrumpir.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

*Ciclosporina:* Se llevó a cabo un ensayo para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína p, sobre la farmacocinética de sitagliptina. La coadministración de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó los valores de AUC y $C_{max}$ de sitagliptina en aproximadamente el 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de sitagliptina no se alteró de forma significativa. Por tanto, no es de esperar que se produzcan interacciones importantes con otros inhibidores de la gluproteína p.

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

Los datos *in vitro* sugieren que sitagliptina ni inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En los ensayos clínicos, sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones *in vivo* con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y transportador de cationes orgánicos (OCT). Sitagliptina puede ser un inhibidor moderado de la glucoproteína p *in vivo.*

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sitagliptina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia.

Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa 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 combinación con sulfonilurea (4,7 %-13,8 %) e insulina (9,6 %) (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas se indican a continuación (Tabla 1) clasificadas por sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina en monoterapia y en la experiencia post-comercialización**

| **Reacción adversa** | **Frecuencia de la reacción adversa** |
|---|---|
| **Trastornos del sistema inmunológico** | |
| reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas[*,†] | Frecuencia no conocida |
| | |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** | |
| hipoglucemia[†] | Frecuente |
| | |
| **Trastornos del sistema nervioso** | |
| dolor de cabeza | Frecuente |
| mareo | Poco frecuente |
| | |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | |
| enfermedad pulmonar intersticial[*] | Frecuencia no conocida |
| | |
| **Trastornos gastrointestinales** | |



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| | |
|---|---|
| estreñimiento | Poco frecuente |
| vómitos* | Frecuencia no conocida |
| pancreatitis aguda*,†,‡ | Frecuencia no conocida |
| pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante*,† | Frecuencia no conocida |
| | |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | |
| prurito* | Poco frecuente |
| angioedema*,† | Frecuencia no conocida |
| erupción cutánea*,† | Frecuencia no conocida |
| urticaria*,† | Frecuencia no conocida |
| vasculitis cutánea*,† | Frecuencia no conocida |
| enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson*,† | Frecuencia no conocida |
| penfigoide bulloso* | Frecuencia no conocida |
| | |
| **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** | |
| artralgia* | Frecuencia no conocida |
| mialgia* | Frecuencia no conocida |
| dolor de espalda* | Frecuencia no conocida |
| artropatía* | Frecuencia no conocida |
| | |
| **Trastornos renales y urinarios** | |
| función renal alterada* | Frecuencia no conocida |
| insuficiencia renal aguda* | Frecuencia no conocida |

* Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia post-comercialización.

† **Ver sección 4.4.**

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Además de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento descritas anteriormente, las reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento y que se producen en al menos un 5 %, y más frecuentemente en pacientes tratados con sitagliptina, fueron, infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis. Otras reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento que se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con sitagliptina (sin alcanzar el nivel del 5 %, pero que se produjeron con una incidencia superior al 0,5% y más alta en el grupo de sitagliptina que en el grupo control) fueron artrosis y dolor en las extremidades.

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

*Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS*

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 $m^2$) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de $HbA_{1c}$ y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo.
La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

### 4.9 Sobredosis

Durante los ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En un ensayo con una dosis de 800 mg de sitagliptina, se observaron aumentos mínimos del QTc, que no se consideraron clínicamente relevantes. No hay experiencia con dosis mayores de 800 mg en ensayos clínicos. En ensayos clínicos de Fase I a dosis múltiples, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con dosis de hasta 600 mg de sitagliptina por día durante periodos de hasta 10 días y dosis de 400 mg de sitagliptina por día durante periodos de hasta 28 días.

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

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción
Sitagliptina pertenece a una clase de antihiperglucemiantes orales que se denominan inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). La mejoría del control glucémico observada con este medicamento podría estar mediada por un aumento de los niveles de hormonas incretinas activas. Las incretinas, incluidos el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP), son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células β pancreáticas mediante vías de señalización



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

intracelulares en las que interviene el AMP cíclico. El tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de la DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 ha demostrado mejorar el grado de respuesta a la glucosa de las células β y estimular la biosíntesis y la liberación de insulina.

Con unos niveles de insulina elevados, aumenta la captación tisular de glucosa. Además, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células α pancreáticas. Concentraciones de glucagón disminuidas, junto con niveles elevados de insulina, conducen a una producción reducida de glucosa hepática, dando lugar a una disminución de la glucemia. Los efectos de GLP-1 y del GIP son glucosa dependientes de tal manera que cuando la glucemia es baja, no se observa estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la secreción de glucagón por el GLP-1. Para ambos, GLP-1 y GIP, la estimulación de liberación de insulina se intensifica con subidas de glucosa por encima de lo normal. Además, el GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia. La actividad del GLP-1 y del GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para formar productos inactivos. La sitagliptina evita la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, con lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al estimular los niveles de incretinas activas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente. En pacientes con diabetes tipo 2 que presentan hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón producen bajas concentraciones de hemoglobina $A_{1c}$ ($HbA_{1c}$) y de glucosa en ayunas y postprandial.
El mecanismo glucosa dependiente de sitagliptina es diferente al mecanismo de las sulfonilureas, el cual incrementa la secreción de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos y puede conducir a hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes normales. Sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4, y no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9 a concentraciones terapéuticas.

En un ensayo de dos días de duración en pacientes sanos, la administración de sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina en monoterapia incrementó las concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en un grado similar. La co-administración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo.

Eficacia clínica y seguridad
En general, el control glucémico mejoró con sitagliptina cuando se administró en monoterapia o en terapia de combinación (ver Tabla 2).

Se han realizado dos ensayos para evaluar la eficacia y la seguridad de sitagliptina en monoterapia. El tratamiento con 100 mg de sitagliptina una vez al día, en monoterapia, logró una mejoría significativa en la $HbA_{1c}$, en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa postprandial a las 2 horas (GPP a las 2 horas) comparada con placebo, en 2 ensayos, uno de 18 semanas de duración y otro de 24 semanas. Se observó mejoría de los marcadores indirectos (subrrogados) de la función de las células β, tales como HOMA-β (*Homeostasis Model Assessment-β*), relación entre proinsulina e insulina, y medidas del grado de respuesta de las células β en la prueba de tolerancia a la comida con muestras frecuentes. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con sitagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no aumentó respecto al basal tras el tratamiento con sitagliptina en ningún ensayo, comparado con una pequeña reducción del peso en los pacientes tratados con placebo.

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

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

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

**Tabla 2: Resultados de HbA1c en ensayos en monoterapia y con tratamiento de combinación controlados con placebo***

| Ensayo | Media basal de $HbA_{1c}$ (%) | Cambio medio desde el valor basal de $HbA_{1c}$ (%)[†] | Cambio medio en la $HbA_{1c}$(%)[†] corregido con placebo (IC 95%) |
|---|---|---|---|
| **Ensayos en monoterapia** | | | |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día[§] (N= 193) | 8,0 | -0,5 | -0,6[‡] (-0,8; -0,4) |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día· (N= 229) | 8,0 | -0,6 | -0,8[‡] (-1,0; -0,6) |
| **Ensayos con tratamiento en combinación** | | | |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con metformina· (N=453) | 8,0 | -0,7 | -0,7[‡] (-0,8; -0,5) |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día a añadida al tratamiento en curso con pioglitazona· (N=163) | 8,1 | -0,9 | -0,7[‡] (-0,9; -0,5) |



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| | | | |
|---|---|---|---|
| Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con glimepirida¨ (N=102) | 8,4 | -0,3 | -0,6‡ (-0,8; -0,3) |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con glimepirida + metformina¨ (N=115) | 8,3 | -0,6 | -0,9‡ (-1,1; -0,7) |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con pioglitazona + metformina#(N=152) | 8,8 | -1,2 | -0,7‡ (-1,0; -0,5) |
| Tratamiento inicial (dos veces al día)¨: Sitagliptina 50 mg + metformina 500 mg (N=183) | 8,8 | -1,4 | -1,6‡ (-1,8; -1,3) |
| Tratamiento inicial (dos veces al día)¨: Sitagliptina 50 mg + metformina 1.000 mg (N=178) | 8,8 | -1,9 | -2,1‡ (-2,3; -1,8) |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso de insulina (+/-metformina)¨ (N=305) | 8,7 | -0,6¶ | -0,6‡,¶ (-0,7; -0,4) |

* Toda la población de pacientes tratada (un análisis por intención de tratar).
† Media de mínimos cuadrados ajustada mediante el estado del tratamiento antihiperglucémico anterior y el valor basal.
‡ p<0.001 comparada con placebo o placebo + tratamiento en combinación.
§ HbA1c (%) en la semana 18.
¨ HbA1c (%) en la semana 24.
# HbA1c (%) en la semana 26.
¶ Media de mínimos cuadrados ajustada mediante el uso de metformina en la Visita 1 (si/no), uso de insulina en la Visita 1 (pre-mezclada frente a no pre-mezclada [acción intermedia o acción prolongada]), y el valor basal. Las interacciones del tratamiento por estrato (uso de metformina e insulina) no fueron significativas (p > 0.10).

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Un ensayo controlado con placebo de 24 semanas y con 660 pacientes fue diseñado para evaluar la eficacia en el ahorro de insulina y la seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a insulina glargina con o sin metformina (al menos 1.500 mg) durante la intensificación del tratamiento con insulina. La $HbA_{1c}$ basal fue de 8,74 % y la dosis de insulina basal fue de 37 UI/día. Se enseñó a los pacientes a ajustar sus dosis de insulina glargina en función de los valores de glucosa en ayunas obtenidos por punción en el dedo. En la semana 24, el aumento de la dosis diaria de insulina fue de 19 UI/día en los pacientes tratados con sitagliptina y de 24 UI/día en los pacientes tratados con placebo. La reducción de la $HbA_{1c}$ en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina (con o sin metformina) fue de - 1,31 % en comparación con el - 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 hipoglucemia fue de 25,2 % en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina (con o sin metformina) y de 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 placebo que experimentaron 3 o más episodios de hipoglucemia (9,4 vs 19,1 %). No hubo diferencia en la incidencia de hipoglucemia grave.

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

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

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El TECOS fue un estudio aleatorizado en 14.671 pacientes en la población por intención de tratar con una $HbA_{1c}$ de ≥ 6,5 a 8,0 % con enfermedad cardiovascular establecida que recibió sitagliptina (7.332) 100 mg al día (o 50 mg al día si la TFGe basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 $m^2$) o placebo (7.339) añadido al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de $HbA_{1c}$ y de los factores de riesgo cardiovascular. No se incluyeron en el estudio los pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73 $m^2$. La población del estudio incluyó 2.004 pacientes de ≥ 75 años de edad y 3.324 pacientes con insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 $m^2$).

En el transcurso del estudio, la diferencia total estimada media (desviación estándar) 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 principal cardiovascular fue una combinación del primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable. Los criterios de valoración secundarios cardiovasculares incluyeron el primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal; aparición de los componentes individuales del criterio de valoración principal compuesto; la mortalidad por cualquier causa; y la hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva.

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

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

| | **Sitagliptina 100 mg** | | **Placebo** | | **Cociente de riesgos (Hazard Ratio) (IC del 95%)** | **Valor de p†** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N (%)** | **Tasa de incidencia por 100 pacientes-año*** | **N (%)** | **Tasa de incidencia por 100 pacientes-año*** | | |
| **Análisis de la población por intención de tratar** | | | | | | |
| **Número de pacientes** | **7.332** | | **7.339** | | | |
| **Criterio de valoración principal compuesto** (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable) | 839 (11,4) | 4,1 | 851 (11,6) | 4,2 | 0,98 (0,89–1,08) | <0,001 |
| **Criterio de valoración secundario compuesto** (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal) | 745 (10,2) | 3,6 | 746 (10,2) | 3,6 | 0,99 (0,89–1,10) | <0,001 |
| **Resultado secundario** | | | | | | |
| Muerte cardiovascular | 380 (5,2) | 1,7 | 366 (5,0) | 1,7 | 1,03 (0,89-1,19) | 0,711 |
| Todos los infartos de miocardio (mortales y no mortales) | 300 (4,1) | 1,4 | 316 (4,3) | 1,5 | 0,95 (0,81–1,11) | 0,487 |
| Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales) | 178 (2,4) | 0,8 | 183 (2,5) | 0,9 | 0,97 (0,79–1,19) | 0,760 |



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 cardiaca‡ | 228 (3,1) | 1,1 | 229 (3,1) | 1,1 | 1,00 (0,83–1,20) | 0,983 |

* La tasa de incidencia por 100 pacientes-año se calcula como 100 × (número total de pacientes con ≥ 1 acontecimiento durante el período de exposición elegible dividido por el total de pacientes-año de seguimiento).
† Basado en un modelo de Cox estratificado por región. Para los criterios de valoración compuestos, los valores de p corresponden a una prueba de no-inferioridad cuyo objetivo es demostrar que el cociente de riesgos es menor de 1,3. Para todos los demás criterios de valoración, los valores de p corresponden a una prueba de las diferencias en las tasas de riesgo.
‡ El análisis de hospitalización por insuficiencia cardiaca se ajustó por antecedentes de insuficiencia cardiaca al inicio del estudio.

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con sitagliptina en los diferentes grupos de la población pediátrica con diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a pacientes sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de $T_{max}$) 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52 μM•hr, la $C_{max}$ fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es de aproximadamente el 87 %. Puesto que la coadministración de sitagliptina con una comida rica en grasa no tuvo efectos sobre la farmacocinética, sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

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

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

Biotransformación
Sitagliptina se elimina fundamentalmente sin modificar en la orina, siendo su metabolismo una vía menor. Aproximadamente el 79 % de sitagliptina se excreta sin modificar en la orina.

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

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

Eliminación
Tras la administración de una dosis oral de [$^{14}$C] sitagliptina a pacientes sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) o en la orina (87 %) durante la semana



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

siguiente a la administración. La $t_{1/2}$ terminal aparente tras una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. Sitagliptina sólo se acumula de forma mínima tras dosis repetidas. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

La eliminación de sitagliptina se produce principalmente por excreción renal y comporta secreción tubular activa. Sitagliptina es un substrato del transportador de aniones orgánicos 3 humano (hOAT-3), que puede participar en la eliminación renal de sitagliptina. No se ha establecido la relevancia clínica del hOAT-3 en el transporte de sitagliptina. Sitagliptina también es sustrato de la glucoproteína p, que también podría intervenir mediando la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína p, no redujo el aclaramiento renal de sitagliptina. Sitagliptina no es un sustrato de OCT2, OAT1 ni de los transportadores PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptina no inhibió OAT3 (CI50=160 μM), ni el transporte mediado por la glucoproteína p (hasta 250 μM) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, sitagliptina tuvo poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que sitagliptina puede ser un ligero inhibidor de la glucoproteína p.

Características de los pacientes

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

*Insuficiencia renal*

Se ha realizado un ensayo abierto de dosis únicas para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica, en comparación con pacientes sanos normales como control. El ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal clasidica dos según el aclaramiento de creatinina como leve (50 a <80 ml / min), moderada (30 a <50 ml / min) y gravo (<30 ml / min), así como pacientes con enfermedad renal terminal (ERT ) en hemodiálisis.

Los pacientes con insuficiencia renal leve no tuvieron un aumento clínicamente significativo en la concentración plasmática de sitagliptina en comparación con pacientes sanos normales como control. En los pacientes con insuficiencia renal moderada, el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces y aproximadamente 4 veces en los pacientes con insuficiencia renal grave, incluso en los pacientes con ERT en hemodiálisis. Sitagliptina se eliminó de manera modesta mediante hemodiálisis (13,5 % durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas que comenzó 4 horas después de la dosis). Para lograr concentraciones de sitagliptina en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con insuficiencia renalmoderada y grave, asi como en pacientes con ERT que requieren diálisis (ver sección 4.2).

*Insuficiencia hepática*

No se precisa un ajuste de la dosis de sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación de Child-Pugh ≤ 9). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9). Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no es previsible que la insuficiencia hepática grave altere la farmacocinética de sitagliptina.

*Pacientes de edad avanzada*

No se precisa un ajuste de la dosis en función de la edad. La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de sitagliptina, a juzgar por un análisis de farmacocinética poblacional de los datos de fase I y fase II. Los pacientes de edad avanzada (65 a 80 años) presentaron unas concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % mayores que los pacientes más jóvenes.

*Niños*

No se han realizado ensayos con sitagliptina en pacientes pediátricos.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

*Otras características de los pacientes*
No se precisa un ajuste de la dosis en función del sexo, la raza o el índice de masa corporal (IMC). Estas características no ejercieron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de sitagliptina, a juzgar por un análisis combinado de datos farmacocinéticos de fase I y un análisis de farmacocinética poblacional de datos de fase I y fase II.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

Los ensayos de toxicidad sobre la reproducción mostraron un ligero aumento de la incidencia de malformaciones costales fetales relacionadas con el tratamiento (costillas ausentes, hipoplásicas y acodadas) en las crías de ratas con una exposición sistémica correspondiente a más de 29 veces la exposición humana. Se observó toxicidad materna en conejos con niveles correspondientes a más de 29 veces la exposición humana. Considerando los elevados márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugieren un riesgo relevante para la reproducción humana. Sitagliptina se secreta en 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
calcio hidrogenofosfato dihidrato
croscarmelosa sódica
estearato de magnesio



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

fumarato de estearilo y sodio

Recubrimiento: Opadry II 85F270026 bige, que consiste en:
alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado
dióxido de titanio (E171)
macrogol 3350
talco
óxido de hierro rojo (E172)
óxido de hierro amarillo (E172)

**6.2 Incompatibilidades**

No procede.

**6.3 Periodo de validez**

30 meses

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no precisa de condiciones especiales de conservación.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísters (PVC/PVDC y aluminio). Envases de 28, 56 ó 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

LABORATOIRES BIOGARAN
15, Boulevard Charles de Gaulle
92700 Colombes Cedex
France

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2019

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2018



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios