

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

sitagliptina cinfamed 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
sitagliptina cinfamed 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
sitagliptina cinfamed 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

sitagliptina cinfamed 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene sitagliptina hidrocloreto monohidrato equivalente a 25 mg de sitagliptina.

sitagliptina cinfamed 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene sitagliptina hidrocloreto monohidrato equivalente a 50 mg de sitagliptina.

sitagliptina cinfamed 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

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

Excipientes con efecto conocido

sitagliptina cinfamed 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido de 25 mg recubierto con película contiene 1,14 mg de lactosa (como monohidrato).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

sitagliptina cinfamed 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Comprimidos recubiertos con película, de forma redonda, biconvexos, de aproximadamente 6 mm de diámetro, de color rosa, grabados con «LC» en una cara y lisos en la otra.

sitagliptina cinfamed 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Comprimidos recubiertos con película, de forma redonda, biconvexos, de aproximadamente 8 mm de diámetro, de color naranja, grabados con «C» en una cara y lisos en la otra.

sitagliptina cinfamed 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Comprimidos recubiertos con película, de forma redonda, biconvexos, de aproximadamente 9,8 mm de diámetro, de color beige, grabados con «L» en una cara y lisos en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, se indica sitagliptina cinfamed para mejorar el control glucémico:

como monoterapia:

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

como terapia dual por vía oral en combinación con:

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

como terapia triple por vía oral en combinación con:

- una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio más la terapia dual con estos medicamentos no proporcionan un control glucémico adecuado.
- un agonista PPAR $\gamma$  y metformina cuando el uso de un agonista PPAR $\gamma$  es adecuado y cuando la dieta y el ejercicio más la terapia dual con estos productos medicinales no proporcionan un control glucémico adecuado.

sitagliptina cinfamed también está indicado como complemento de la insulina (con metformina o sin esta) cuando la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina no proporcionan un control glucémico adecuado.

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

La dosis es de 100 mg de sitagliptina una vez al día. Cuando se utiliza en combinación con metformina o un agonista PPAR $\gamma$ , se debe mantener la dosis de metformina o el agonista PPAR $\gamma$ , y sitagliptina cinfamed debe administrarse concomitantemente.

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

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

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

Al considerar la utilización de la sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, se deben verificar sus condiciones de uso en pacientes con insuficiencia renal.

Para pacientes con insuficiencia renal leve (con tasa de filtración glomerular [TFG]  $\geq$  de 60 a < 90 ml/min), no se requiere ajuste de dosis.

Para pacientes con insuficiencia renal moderada (con TFG  $\geq$  de 45 a  $< 60$  ml/min), no se requiere ajuste de dosis.

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

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

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

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

#### *Personas de edad avanzada*

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

#### *Población pediátrica*

La sitagliptina no debe usarse en niños y adolescentes de 10 a 17 años debido a su eficacia insuficiente. Actualmente, los datos disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2. La sitagliptina no se ha estudiado en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad.

#### Forma de administración

sitagliptina cinfamed se puede tomar con o sin comida.

### **4.3. Contraindicaciones**

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

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Generales

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

#### Pancreatitis aguda

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

Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

#### Hipoglucemia cuando se usa en combinación con otros medicamentos antihiper glucemiantes

En ensayos clínicos de sitagliptina cinfamed como monoterapia y como parte de la terapia de combinación con medicamentos sobre los que se desconoce que provoquen hipoglucemia (es decir, metformina o un agonista PPAR $\gamma$ ), las tasas de hipoglucemia notificadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes a los que se les administró placebo.

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

#### Insuficiencia renal

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

Al considerar la utilización de la sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, se deben verificar sus condiciones de uso en pacientes con insuficiencia renal.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado informes posteriores a la comercialización sobre reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. El inicio de estas reacciones tuvieron lugar dentro de los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento, y algunos informes se produjeron después de la primera dosis. sitagliptina cinfamed se debe discontinuar en caso de sospecha de reacción de hipersensibilidad. Se deben evaluar otras posibles causas del evento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

#### Penfigoide bulloso

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

#### Sodio

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

#### Lactosa (solo para comprimidos de 25 mg)

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

#### Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina

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

Los estudios *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina fue la CYP3A4, con participación de la CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluso a través de la CYP3A4, desempeña solo una función pequeña en la depuración de la sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar una función más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir o claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se ha evaluado el efecto de los

inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de insuficiencia renal en un estudio clínico.

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

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

*Ciclosporina:* Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína p, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La coadministración de una dosis única de 100 mg de sitagliptina por vía oral y una dosis única de 600 mg de ciclosporina por vía oral aumentó el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de sitagliptina en aproximadamente un 29 % y un 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de la sitagliptina no se alteró significativamente. Por lo tanto, no son de esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína p.

#### Efectos de la sitagliptina sobre otros productos medicinales

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

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

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

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

### Lactancia

Se desconoce si la sitagliptina se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han demostrado la excreción de sitagliptina en la leche materna. sitagliptina cinfamed no debe utilizarse durante la lactancia.

### Fertilidad

Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en seres humanos son insuficientes.

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

La influencia de sitagliptina cinfamed 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 mareos y somnolencia.

Además, se debe alertar a los pacientes del riesgo de hipoglucemia cuando se usa sitagliptina cinfamed en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

La capacidad de concentración y de reacción del paciente pueden verse afectadas como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o a consecuencia de la reducción de la capacidad visual. Esto puede constituir un riesgo en situaciones donde estas capacidades sean de especial importancia (por ej. conducir un automóvil o manejo de maquinaria).

#### 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).

##### Lista tabulada de reacciones adversas

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

**TABLA 1. La frecuencia de reacciones adversas identificadas a partir de los estudios clínicos controlados con placebo de monoterapia con sitagliptina y la experiencia tras la comercialización**

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b>	
Trombocitopenia	Rara
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas <sup>*,†</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Metabolismo y trastornos de la nutrición</b>	
Hipoglucemia <sup>†</sup>	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Cefalea	Frecuente
Mareo	Poco frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Enfermedad pulmonar intersticial <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	

Estreñimiento	Poco frecuente
Vómitos*	Frecuencia no conocida
Pancreatitis aguda*,†,‡	Frecuencia no conocida
Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante*,†	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Prurito*	Poco frecuente
Angioedema*,†	Frecuencia no conocida
Erupción cutánea*,†	Frecuencia no conocida
Urticaria*,†	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea*,†	Frecuencia no conocida
Enfermedades exfoliativas de la piel incluido el síndrome de Stevens-Johnson*,†	Frecuencia no conocida
Penfigoide bulloso*	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Artralgia*	Frecuencia no conocida
Mialgia*	Frecuencia no conocida
Dolor de espalda*	Frecuencia no conocida
Artropatía*	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Alteración de la función renal*	Frecuencia no conocida
Insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

\*Las reacciones adversas se identificaron mediante estudios poscomercialización.

† Ver sección 4.4.

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

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Además de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento descritas anteriormente, las reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento y que se producen en al menos un 5 %, y más frecuentemente en pacientes tratados con sitagliptina, fueron infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis.

Otras reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento que se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con sitagliptina (sin alcanzar el nivel del 5 %, pero que se produjeron con una incidencia superior al 0,5 % y más alta en el grupo de sitagliptina que en el grupo de control) fueron osteoartritis y dolor en las extremidades.

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

#### Población pediátrica

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

#### *Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS*

El Ensayo de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con sitagliptina (TECOS) incluyó a



7.332 pacientes tratados, con 100 mg diarios de sitagliptina (o 50 mg diarios si el TFGe basal era  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), y a 7.339 pacientes tratados con placebo en la población con intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándar de HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población con intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina 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 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. Los profesionales sanitarios deben notificar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## **4.9. Sobredosis**

Durante ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, se administraron dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En un estudio con una dosis de 800 mg de sitagliptina, se observaron aumentos mínimos del QTc, que no se consideraron clínicamente relevantes. No se ha experimentado con dosis mayores de 800 mg en estudios clínicos. En estudios 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 que se produzca una sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, emplear monitorización clínica (incluida la realización de un electrocardiograma) e instaurar tratamiento de apoyo si es necesario.

La sitagliptina se dializa modestamente. En estudios clínicos, aproximadamente el 13,5 % de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración. Puede valorarse la necesidad de realizar una hemodiálisis prolongada si se considera clínicamente adecuado. Se desconoce si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

sitagliptina cinfamed pertenece a una clase de agentes 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



insulínico dependiente de la glucosa (GIP), las libera el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células  $\beta$  pancreáticas mediante vías de señalización intracelulares en las que interviene el AMP cíclico. El tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de la DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 ha demostrado mejorar el grado de respuesta a la glucosa de las células  $\beta$  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 pancreáticas. Las concentraciones de glucagón disminuidas, junto con niveles elevados de insulina, conducen a una producción reducida de glucosa hepática, lo que da lugar a una reducción de la glucemia. Los efectos del GLP-1 y del GIP son glucosa dependientes de tal manera que cuando la glucemia es baja, no se observa estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la secreción de glucagón por el GLP-1. Tanto para el GLP-1 como para el GIP, la estimulación de liberación de insulina se intensifica con subidas de glucosa por encima de lo normal. Además, el GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia. La actividad del GLP-1 y del GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para formar productos inactivos. La sitagliptina evita la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, con lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al estimular los niveles de incretinas activas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente. En pacientes con diabetes tipo 2 que presentan hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón producen bajas concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa en ayunas y posprandiales. El mecanismo glucosa dependiente de la 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. La sitagliptina es un inhibidor potente y muy selectivo de la enzima DPP-4 y, a concentraciones terapéuticas, no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9.

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

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

#### Eficacia clínica y seguridad

En general, el control glucémico mejoró con la sitagliptina cuando se administró en monoterapia o en terapia de combinación (ver tabla 2).

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

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

La administración de sitagliptina de 100 mg una vez al día proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos comparados con placebo en dos estudios de 24 semanas con sitagliptina como tratamiento adicional, uno en combinación con metformina y el otro en combinación con

pioglitazona. El cambio del peso corporal respecto al basal fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con los tratados con placebo. En estos estudios, hubo una incidencia similar de hipoglucemia notificada en los pacientes tratados con sitagliptina o placebo.

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

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

Un estudio controlado con placebo de 24 semanas se diseñó para evaluar la eficacia y la seguridad de la sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la insulina (a una dosis estable durante al menos 10 semanas) con o sin metformina (1,500 mg como mínimo). La dosis media diaria en pacientes que tomaban insulina premezclada fue de 70,9 U/día. La dosis media diaria en pacientes que tomaban insulina no premezclada (acción intermedia o acción prolongada) fue de 44,3 U/día. La adición de sitagliptina a la insulina proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos. No hubo cambios significativos en el peso corporal desde el valor basal en ningún grupo.

En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo en terapia inicial, la administración de sitagliptina de 50 mg dos veces al día en combinación con metformina (500 mg o 1,000 mg dos veces al día) logró una mejoría significativa de la glucemia comparada con cualquier monoterapia. La disminución del peso corporal con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina en monoterapia o con placebo; no hubo cambios respecto a la situación basal en los pacientes que recibieron sitagliptina en monoterapia. La incidencia de hipoglucemia fue similar en los grupos de tratamiento.

**TABLA 2. Resultados de hba<sub>1c</sub> en estudios en monoterapia y estudios con tratamiento en combinación controlados con placebo \***

Estudio	Media basal de HbA <sub>1c</sub> (%)	Cambio medio desde el valor basal de HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup>	Cambio medio en HbA <sub>1c</sub> corregido con placebo (%) <sup>†</sup> (IC 95 %)
<b>Estudios en monoterapia</b>			
Sitagliptina 100 mg una vez al día <sup>§</sup> (N = 193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,4)
Sitagliptina 100 mg una vez al día <sup>•</sup> (N = 229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,6)
<b>Estudios con tratamiento en combinación</b>			
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con metformina <sup>•</sup> (N = 453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,5)

Sitagliptina 100 mg añadida una vez al día al tratamiento en curso con pioglitazona <sup>*</sup> (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con glimepirida <sup>*</sup> (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,3)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con glimepirida + metformina <sup>*</sup> (N = 115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con pioglitazona + metformina <sup>#</sup> (N = 152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,5)
Tratamiento inicial (dos veces al día) <sup>*</sup> : Sitagliptina 50 mg + metformina 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8, -1,3)
Tratamiento inicial (dos veces al día) <sup>*</sup> : Sitagliptina 50 mg + metformina 1000 mg (N = 178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,8)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso de insulina (+/- metformina) <sup>*</sup> (N = 305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡,¶</sup> (-0,7, -0,4)

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

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

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

§ HbA<sub>1c</sub> (%) en la semana 18.

• HbA<sub>1c</sub> (%) en la semana 24.

# HbA<sub>1c</sub> (%) en la semana 26.

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

Se diseñó un estudio a 24 semanas controlado con un comparador activo (metformina) para evaluar la eficacia y seguridad de 100 mg de sitagliptina una vez al día (N = 528) comparado con metformina (N = 522), en pacientes tratados con dieta y ejercicio, con un control glucémico inadecuado y que no se habían tratado con ningún hipoglucemiante (al menos en los 4 últimos meses). La dosis media de metformina fue de 1,900 mg aproximadamente al día. La reducción en la HbA<sub>1c</sub>, frente al valor basal medio de 7,2 %, fue del -0,43 % para la sitagliptina y del -0,57 % para la metformina (análisis por protocolo). La incidencia global de reacciones adversas gastrointestinales que se consideraron relacionadas con el medicamento fue del 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con el 12,6 % en los pacientes tratados con metformina. La incidencia de hipoglucemia no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (sitagliptina, 1,3 %; metformina, 1,9 %). El peso corporal frente al valor basal disminuyó en ambos grupos (sitagliptina, -0,6 kg; metformina -1,9 kg).

En un 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 inadecuado con el tratamiento de metformina en monoterapia, la sitagliptina fue similar a la glipizida en la reducción de la HbA<sub>1c</sub>. La dosis media de glipizida usada en el grupo comparador fue de 10 mg al día; aproximadamente el 40 % de los pacientes requirieron una dosis de glipizida de ≤ 5 mg/ día a lo largo del estudio. Sin embargo, en el grupo de la sitagliptina hubo más pacientes que abandonaron el

tratamiento por falta de eficacia que en el grupo de la glipizida. Los pacientes tratados con sitagliptina mostraron una reducción media significativa del peso corporal frente al valor basal, en comparación con un aumento de peso significativo en los pacientes tratados con glipizida (-1,5 kg frente a +1,1 kg). En este estudio, la relación entre proinsulina e insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y liberación de la insulina, mejoró con sitagliptina y se deterioró con el tratamiento con glipizida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de la sitagliptina (4,9 %) fue significativamente menor que en el grupo de la glipizida (32,0 %).

Un estudio controlado con placebo de 24 semanas y con 660 pacientes se diseñó para evaluar la eficacia en el ahorro de insulina y la seguridad de la sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a insulina glargina con o sin metformina (al menos 1,500 mg) durante la intensificación del tratamiento con insulina. La HbA1c basal fue de 8,74 % y la dosis de insulina basal fue de 37 UI/día. Se enseñó a los pacientes a ajustar sus dosis de insulina glargina en función de los valores de glucosa en ayunas obtenidos por punción en el dedo. En la semana 24, el aumento de la dosis diaria de insulina fue de 19 UI/día en los pacientes tratados con sitagliptina y de 24 UI/día en los pacientes tratados con placebo. La reducción de la HbA1c en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina (con o sin metformina) fue del -1,31 % en comparación con el -0,87 % en los pacientes tratados con placebo e insulina (con o sin metformina), una diferencia del -0,45 % [IC del 95 %: -0,60; -0,29]. La incidencia de hipoglucemia fue del 25,2 % en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina (con o sin metformina) y del 36,8 % en los pacientes tratados con placebo e insulina (con o sin metformina). La diferencia se debió principalmente a un mayor porcentaje de pacientes del grupo de placebo que experimentaron 3 o más episodios de hipoglucemia (9,4 % frente a 19,1 %). No hubo diferencia en la incidencia de hipoglucemia grave.

Se realizó un estudio clínico en el que se comparó la sitagliptina de 25 mg o 50 mg una vez al día frente a dosis de glipizida de 2,5 a 20 mg/día en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. Este estudio se realizó en 423 pacientes con insuficiencia renal crónica (tasa de filtración glomerular estimada de < 50 ml/min). Después de 54 semanas, la reducción media a partir del valor basal en la HbA1c fue del -0,76 % con sitagliptina y del -0,64 % con glipizida (análisis por protocolo). En este estudio, el perfil de eficacia y seguridad de la sitagliptina a 25 mg o 50 mg una vez al día fue, en general, similar al observado en otros estudios de monoterapia en pacientes con función renal normal. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de la sitagliptina (6,2 %) fue significativamente menor que en el grupo de la 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 estudio clínico en el que se comparó la sitagliptina de 25 mg una vez al día frente a dosis de glipizida de 2,5 a 20 mg/día en 129 pacientes con ERT que estaban en diálisis. Después de 54 semanas, la reducción media a partir del valor basal en la HbA1c fue del -0,72 % con sitagliptina y del -0,87 % con glipizida. En este estudio, el perfil de eficacia y seguridad de la sitagliptina a 25 mg una vez al día fue, en general, similar al observado en otros estudios de monoterapia en pacientes con función renal normal. La incidencia de hipoglucemia no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (sitagliptina, 6,3 %; glipizida, 10,8 %).

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

El TECOS fue un estudio aleatorizado en 14 671 pacientes en la población con intención de tratar con una HbA1c de  $\geq 6,5$  a 8,0 % con enfermedad cardiovascular establecida que recibió sitagliptina (7,332) 100 mg al día (o 50 mg al día si la TFGe basal era  $\geq 30$  y < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o placebo (7,339) añadido al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de

HbA1c y de los factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> no debían participar en el estudio. La población del estudio incluyó a 2004 pacientes ≥ 75 años de edad y a 3,324 pacientes con insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

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

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

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

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

	Sitagliptina 100 mg		Placebo		Razón de riesgo (IC del 95 %)	Valor p <sup>†</sup>
	N (%)	Tasa de incidencia por 100 años-paciente*	N (%)	Tasa de incidencia por 100 años-paciente*		
<b>Análisis de la población con intención de tratar</b>						
<b>Número de pacientes</b>	<b>7332</b>		<b>7339</b>			
<b>Criterio de valoración principal compuesto</b> (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
<b>Criterio de valoración secundario compuesto</b> (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
<b>Desenlace clínico secundario</b>						
Muerte cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Todos los infartos de miocardio (mortales y no mortales)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalización por angina inestable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419



Muerte por cualquier causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalización por insuficiencia cardíaca <sup>‡</sup>	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  $100 \times (\text{número total de pacientes con } \geq 1 \text{ evento durante el periodo de exposición elegible por el total de años-paciente de seguimiento})$ .

† Según un modelo de Cox estratificado por regiones. Para los criterios de valoración compuestos, los valores p corresponden a una prueba de no inferioridad que pretende demostrar que la razón de riesgo es inferior a 1,3. Para todos los demás criterios de valoración, los valores p corresponden a una prueba de diferencias en razones de riesgo.

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

## Población pediátrica

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

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

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a pacientes sanos, la sitagliptina se absorbió rápidamente y se produjeron concentraciones plasmáticas máximas (mediana de  $T_{\text{máx}}$ ) de 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de la sitagliptina fue de 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$  y la  $C_{\text{máx}}$  fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de la 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 cinfamed puede administrarse con o sin alimentos.

El AUC plasmático de la sitagliptina aumentó de forma proporcional a la dosis. No se estableció la proporcionalidad a la dosis para  $C_{\text{máx}}$  y  $C_{24\text{h}}$  (la  $C_{\text{máx}}$  aumentó más que lo proporcional a la dosis y la  $C_{24\text{h}}$  aumentó menos que lo proporcional a la dosis).

### Distribución

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

### Biotransformación

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

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

Los datos *in vitro* muestran que la 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

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

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

### Características de los pacientes

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

#### *Insuficiencia renal*

Se ha realizado 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 pacientes sanos normales como control. El estudio incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, así como a pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis. Además, se evaluaron los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 y con insuficiencia renal leve, moderada o grave (incluida la insuficiencia renal terminal) mediante análisis farmacocinéticos poblacionales.

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

El AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG  $\geq 30$  a  $< 45$  ml/min), y aproximadamente 4 veces en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG  $< 30$  ml/min), incluso en pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis. La sitagliptina se eliminó moderadamente por hemodiálisis (13,5 % durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración que comenzó 4 horas después de la dosis). Para lograr concentraciones de sitagliptina en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con TFG  $< 45$  ml/min (ver sección 4.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No se precisa un ajuste de la dosis de sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación de Child-Pugh  $\leq 9$ ). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh  $> 9$ ). Sin embargo, como la sitagliptina se elimina fundamentalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia



hepática grave afecte a la farmacocinética de la sitagliptina.

#### *Personas de edad avanzada*

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

#### *Población pediátrica*

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

#### *Otras características de los pacientes*

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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

No se ha demostrado que la sitagliptina sea genotóxica en estudios preclínicos. La sitagliptina no resultó carcinógena en ratones. En ratas, hubo un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos y carcinomas con niveles de exposición sistémicos 58 veces superiores al nivel de exposición en humanos. Como se ha demostrado que la hepatotoxicidad se correlaciona con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en ratas probablemente fue secundario a una toxicidad hepática crónica producida por la administración de esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para la situación en el ser humano.

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

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

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido:

Hidrogenofosfato de calcio anhidro  
Celulosa microcristalina  
Croscarmelosa sódica  
Estearil fumarato de sodio  
Estearato de magnesio

#### Cubierta del comprimido (25 mg):

Lactosa monohidrato  
Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Triacetina  
Óxido de hierro rojo (E172)

#### Cubierta del comprimido (50 mg):

Alcohol polivinílico  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol  
Talco  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)

#### Cubierta del comprimido (100 mg):

Alcohol polivinílico  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol  
Talco  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede

### 6.3. Periodo de validez

2 años

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos recubiertos de 25 mg de sitagliptina cinfamed se envasan en

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

Los comprimidos recubiertos de 50 mg de sitagliptina cinfamed se envasan en

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

Los comprimidos recubiertos de 100 mg de sitagliptina cinfamed se envasan en

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado debe realizarse de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorios Cinfa, S.A  
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta  
31620 Huarte (Navarra) – España

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

sitagliptina cinfamed 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Nº Registro.: 86.325)  
sitagliptina cinfamed 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Nº Registro.: 86.324)  
sitagliptina cinfamed 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Nº Registro.: 86.323)

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

Octubre 2021

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

07/ 2021

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