



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO (DCI)

SITAGLIPTINA

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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

Código ATC: A10BH01.

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Sitagliptina es un inhibidor selectivo, potente y activo por vía oral de la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4), utilizado para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Al ser un inhibidor de la DPP-4 actúa potenciando la incretina. La sitagliptina aumenta los niveles de dos hormonas incretinas activas conocidas, el péptido-1 parecido al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Las incretinas son parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa.

La GLP-1 y GIP aumentan la síntesis y la liberación de insulina de las células β -pancreáticas, cuando las concentraciones de glucosa en la sangre son normales o elevadas. La GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células α -pancreáticas, produciendo la reducción de la producción de glucosa hepática. Ahora, si los niveles de glucemia son bajos, no se potencia la liberación de insulina y no se suprime la secreción de glucagón. A concentraciones terapéuticas, sitagliptina no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas a la DPP-4 como la DPP-8 ó DPP-9.

En ensayos clínicos, la administración de sitagliptina como monoterapia, incrementó las concentraciones de GIP activo.

3.2. Farmacocinética

Absorción:

Después de la administración a sujetos sanos, una dosis de 100 mg de sitagliptina por vía oral, se absorbe rápidamente, produciendo concentraciones plasmáticas máximas de 1 a 4 horas después, el AUC plasmático medio fue de 8,52 $\mu\text{M h}$, la $\text{C}_{\text{máx}}$ fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 87 %.





Su administración conjunta con una comida rica en grasas no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética del fármaco. Por lo tanto, la sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución:

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

Biotransformación:

El metabolismo de sitagliptina, es una vía menor. Después de una dosis oral de sitagliptina radiomarcada, aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó como metabolitos. Se detectaron seis metabolitos a niveles traza que posiblemente no contribuyan a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática de la sitagliptina. Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es CYP3A4, con contribución de CYP2C8.

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

Eliminación:

Después de la administración a sujetos sanos, de una dosis oral de sitagliptina radiomarcada, aproximadamente el 100 % de la radiactividad se eliminó por las heces (13 %) o por la orina (87 %) en la semana siguiente a la administración. La vida media ($t_{1/2}$) terminal aparente fue de aproximadamente 12,4 horas. La sitagliptina se acumula sólo mínimamente con dosis múltiples. 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 u OAT1 o PEP1T1/2. *In vitro*, la sitagliptina no inhibió el transporte mediado por OAT3 ($CI_{50} = 160$ microM) o la glucoproteína P (hasta 250 microM) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes.





3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

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 carcinoma 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 toxicidad hepática crónica producida por la administración de esta dosis alta. Debido al elevado margen de seguridad (19 veces a este nivel sin efecto), estos cambios neoplásicos no se consideran relevantes para la situación en humanos.

Los estudios de toxicidad reproductiva mostraron una incidencia ligeramente aumentada relacionada con el tratamiento de malformaciones de las costillas fetales (costillas ausentes, hipoplásicas y onduladas) en la progenie de ratas expuestas a niveles de exposición sistémica más de 29 veces los niveles de exposición en humanos. Se observó toxicidad materna en conejos a más de 29 veces los niveles de exposición en humanos. Debido a los altos márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugieren un riesgo relevante para la reproducción humana.

Se secreta en cantidades considerables en la leche de las ratas lactantes (cociente leche/plasma: 4:1).

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.





4. INDICACIONES

Tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2 en combinación con metformina o pioglitazona, cuando el uso de ambos junto a la dieta y el ejercicio no logren un control glicémico adecuado.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos: 100 mg una vez al día.

5.2. Dosis máxima.

Adulto: 100mg/día.

5.3. Poblaciones especiales

Insuficiencia renal.

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

En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCl] mayor o igual 50 mL/min), no se requiere un ajuste de dosis

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl Mayor o igual 30 a <50 mL/min) la dosis es de 50mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl<30 mL/min) o con enfermedad renal terminal (ERT) que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis es de 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 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 en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener cuidado

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad. Los datos de seguridad disponibles en pacientes de edad mayor o igual 75 años son limitados y debe actuarse con precaución.





Población pediátrica

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

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Sitagliptina puede tomarse con o sin alimentos.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Gripe, infección de vías respiratorias superiores, nasofaringitis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náusea, flatulencia, dolor abdominal.

Poco frecuentes: Diarrea, sequedad de la boca, estreñimiento.

Frecuencia no conocida: Vómito, pancreatitis aguda, pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hipoglucemia

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Función renal alterada, insuficiencia renal aguda,

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Somnolencia, mareo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: Enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artrosis, dolor de una extremidad.





Frecuencia no conocida: Artralgia, mialgia, dolor de espalda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea, enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Edema periférico.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Descenso marcado de glucosa en sangre cuando se usa combinada con metformina o plioglitazona.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Efectos de otros fármacos sobre sitagliptina

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: 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.

Complejos Enzimáticos:

La principal enzima responsable del metabolismo de sitagliptina es la CYP3A4, con contribución de CYP2C8. El metabolismo puede tener una función 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. Los efectos de los inhibidores potentes de la CYP3A4, en caso de insuficiencia renal, no se han evaluado en un ensayo clínico.

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.

Efectos de sitagliptina sobre otros fármacos

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 tuvo un pequeño efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina e, *in vivo*, puede ser un inhibidor moderado de la glucoproteína p.

Digoxina: Sitagliptina tuvo un pequeño efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Tras la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina junto con 100 mg de Sitagliptina diariamente durante 10 días, el valor plasmático de AUC de digoxina aumentó un promedio del 11 %, y la C_{max} plasmática, un promedio del 18 %. No se recomienda ajuste de dosis de digoxina. Sin embargo, los pacientes que presenten riesgo de toxicidad por digoxina deberán vigilarse cuando sitagliptina y digoxina se administren concomitantemente.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

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

En la experiencia post-comercialización han sido notificadas espontáneamente reacciones adversas de 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.

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 PPAR γ), los índices de hipoglucemia notificados con sitagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Se ha observado





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

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.

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

Se han producido 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 con Sitagliptina, algunos casos sucedieron después de la primera dosis. Si hay sospecha de una reacción de hipersensibilidad, debe interrumpirse el tratamiento con Sitagliptina, evaluar otras causas potenciales del acontecimiento y establecer un tratamiento para la diabetes alternativo.

8.2. 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. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Ante la falta de datos en humanos, No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. 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. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Diabetes mellitus tipo 1

Cetoacidosis diabética

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Menores de 18 años.





10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, las dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina fueron bien toleradas. 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.

10.2. Tratamiento

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales: Se debe iniciar el tratamiento con la evacuación del fármaco mediante lavado gástrico y administración de carbón activado para prevenir su absorción. Se tomarán medidas de carácter general y tratamiento sintomático. También se debe 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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA.

Vía de Administración: Oral.

INDICACIONES y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase alejado del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Pacientes menores de 18 años.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

