



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

SAXAGLIPTINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos utilizados en la diabetes. Inhibidores de la 4-dipeptidilpeptidasa (DPP4).

Código ATC: A10BH03

3.1. Farmacodinamia

La Saxagliptina es un inhibidor de DPP4 sumamente potente (K_i : 1,3 nM), selectivo, reversible y competitivo. La administración de Saxagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 inhibió la actividad enzimática de DPP4 durante un periodo de 24 horas. Tras una sobrecarga oral de glucosa, esta inhibición de DPP4 provocó un aumento de 2 a 3 veces los niveles circulantes de las hormonas incretinas activas, incluidos el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), un descenso de las concentraciones de glucagón y un aumento de la capacidad de respuesta de las células beta glucosa dependientes, con lo que aumentaron las concentraciones de insulina y de péptido C. El aumento de insulina producido por las células beta del páncreas y la disminución de glucagón producida por las células alfa del páncreas se asociaron a concentraciones menores de la glucosa en ayunas y a una reducción de la fluctuación del nivel de glucosa tras una sobrecarga oral de glucosa o tras una comida. Saxagliptina mejora el control glucémico al reducir las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandiales de los pacientes con diabetes tipo 2.

3.2. Farmacocinética

La farmacocinética de la Saxagliptina y su metabolito principal fue similar en individuos sanos y pacientes con diabetes tipo 2.

Absorción

La Saxagliptina se absorbió rápidamente después de la administración oral en ayunas, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de Saxagliptina y su metabolito principal en 2 y 4 horas (T_{max}), respectivamente. Los valores C_{max} y AUC de la Saxagliptina y su metabolito principal aumentaron de forma proporcional con el incremento de la dosis de Saxagliptina y esta proporcionalidad en la dosis se observó en dosis de hasta 400 mg.





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>

Tras la administración de una sola dosis de 5 mg de Saxagliptina vía oral a individuos sanos, la media de la AUC de los valores plasmáticos de la Saxagliptina y de su metabolito principal, representó 78 ng h/mL y 214 ng h/mL, respectivamente. Los valores C_{max} correspondientes en el plasma fueron de 24 ng/mL y 47 ng/mL, respectivamente. Los coeficientes de variación intraindividual de la C_{max} y de la AUC de la Saxagliptina fueron menores del 12%.

La inhibición de la actividad de DPP4 plasmática por la Saxagliptina durante al menos 24 horas después de la administración oral se debe a la elevada potencia, gran afinidad y unión prolongada al sitio activo.

Interacción con alimentos

El alimento presentó efectos relativamente discretos sobre la farmacocinética de la Saxagliptina en individuos sanos. La administración con alimentos (una comida rica en grasas) no modificó la C_{max} de Saxagliptina y aumentó el AUC en un 27%, en comparación con el estado en ayunas. El tiempo que tardó la Saxagliptina en alcanzar la C_{max} (T_{max}) se prolongó aproximadamente en 0,5 horas con el alimento, en comparación con el ayuno. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

Distribución

La fijación in vitro de la Saxagliptina y su metabolito principal a las proteínas del suero humano es despreciable. Por lo tanto, no se espera que los cambios en los niveles de las proteínas en sangre en distintos estadios de la enfermedad como en la alteración renal o hepática, modifiquen la disposición de la Saxagliptina.

Biotransformación

La biotransformación de la Saxagliptina está mediada, sobre todo, por el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). El principal metabolito de la Saxagliptina es también un inhibidor selectivo, reversible competitivo de la DPP4, la mitad de potente que la Saxagliptina.

Eliminación

Los valores de la vida media plasmática terminal media (t_{1/2}) de la Saxagliptina y su metabolito principal fueron de 2,5 horas y 3,1 horas, respectivamente, y el valor medio de t_{1/2} para la inhibición de la DPP4 plasmática fue de 26,9 horas. La Saxagliptina se elimina tanto por vía renal como por vía hepática. Tras la administración de una dosis única de 50 mg de ¹⁴C-Saxagliptina, el 24%, el 36% y el 75% de la dosis se excretó en la orina en forma de Saxagliptina, su principal metabolito y radiactividad total, respectivamente. El aclaramiento renal medio de saxagliptina (230 mL/min) resultó mayor que la velocidad de filtración glomerular media estimada (120 mL/min), lo que sugiere cierta excreción renal activa. Los valores del aclaramiento renal del metabolito principal fueron comparables a la velocidad de filtración glomerular estimada. Un total del 22% de la radiactividad administrada se recuperó en las heces, representando la fracción de la dosis de





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>

Saxagliptina excretada en la bilis y/o, del medicamento no absorbido en el tubo digestivo.

Linealidad

La Cmax y el AUC de la Saxagliptina y su principal metabolito aumentaron proporcionalmente a la dosis de Saxagliptina. No se observó ningún acúmulo apreciable ni de Saxagliptina ni de su principal metabolito con la administración una vez al día, repetida con cualquier dosis. No se observó ninguna dependencia ni del tiempo ni de la dosis del aclaramiento de la Saxagliptina ni de su principal metabolito durante 14 días de administración una vez al día con dosis de Saxagliptina que oscilaron desde 2,5 mg a 400 mg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En sujetos con insuficiencia renal leve (> 50 a ≤ 80 mL/min), moderada (≥ 30 a ≤ 50 mL/min), o grave (19-30 mL/min), las exposiciones a Saxagliptina fueron 1,2; 1,4 y 2,1 veces mayores, respectivamente, y las exposiciones a BMS-510849 fueron 1,7; 2,9 y 4,5 veces mayores, respectivamente, que las observadas en sujetos con función renal normal (> 80 mL/min).

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh), moderada (Clase B de Child-Pugh) o grave (Clase C de Child-Pugh), las exposiciones a Saxagliptina fueron 1,1; 1,4 y 1,8 veces más elevadas, respectivamente, y las exposiciones al BMS-510849 fueron de 22%, 7% y 33% menores, respectivamente, que los observados en sujetos sanos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Los pacientes de edad avanzada (65-80 años) presentaron un AUC de Saxagliptina aproximadamente un 60% mayor que los pacientes jóvenes (18-40 años). Esto no se considera clínicamente significativo, por lo que no se recomienda ajustar la dosis de este medicamento únicamente en función de la edad.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

En los monos cinomolgos, la Saxagliptina produjo lesiones cutáneas reversibles (costras, úlceras y necrosis) en las extremidades (cola, dedos, escroto y/o nariz) a dosis ≥ 3 mg/kg/día. El valor sin efecto (VSE) de las lesiones es de 1 y 2 veces la exposición en humanos para la Saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la dosis humana recomendada (DHR) de 5 mg/día.

Se desconoce la importancia clínica de estas lesiones cutáneas, sin embargo, no se han observado hallazgos clínicos equivalentes a las lesiones cutáneas en monos en los ensayos clínicos en humanos con Saxagliptina.

Se han notificado hallazgos de hiperplasia linfóide no progresiva mínima en bazo, nódulos linfóides y médula ósea relacionados con el sistema inmune sin secuelas





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>

adversas en todas las especies estudiadas a exposiciones a partir de 7 veces la DHR.

Saxagliptina produjo toxicidad gastrointestinal en perros incluyendo deposiciones sanguinolentas/mucoides y enteropatía a dosis mayores con un VSE 4 y 2 veces la exposición humana para la Saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente a la DHR.

Saxagliptina no fue genotóxica en una serie convencional de estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo. No se observó potencial carcinogénico en los ensayos de carcinogenicidad de dos años de duración en ratones y ratas.

Se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a dosis altas que produjeron claros signos de toxicidad. La Saxagliptina no fue teratogénica a ninguna de las dosis evaluadas en ratas o conejos. A dosis altas en ratas, la Saxagliptina provocó una reducción de la osificación (un retraso del desarrollo) de la pelvis fetal y una disminución del peso corporal fetal (en presencia de toxicidad materna) con un VSE 303 y 30 veces la exposición humana para la Saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la DHR. En conejos, los efectos de la Saxagliptina se limitaron a alteraciones óseas mínimas observadas sólo con dosis tóxicas maternas (VSE 158 y 224 veces la exposición humana para la Saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la DHR). En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, la Saxagliptina disminuyó el peso de las crías a dosis maternas tóxicas, con un VSE 488 y 45 veces la exposición humana para la Saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la DHR. El efecto sobre los pesos corporales de las crías se observó hasta el día postnatal 92 y 120 en hembras y machos, respectivamente.

4. INDICACIONES

Adultos: Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo II en combinación con Metformina.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos: 5–10 mg una vez al día. En los pacientes con disfunción renal 2,5 mg/día.

5.2. Dosis máxima:

La dosis recomendada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No se recomienda ningún ajuste de la dosis basado únicamente en la edad.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





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>

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

La dosis debe reducirse a 2,5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

No se recomienda el uso de saxagliptina en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) que precisen hemodiálisis.

Puesto que la dosis debe limitarse a 2,5 mg dependiendo de la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento y, conforme a los cuidados habituales, se deben realizar evaluaciones renales periódicas a partir de ese momento.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Saxagliptina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Saxagliptina en niños de 0 a <18 años: No se dispone de datos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Los comprimidos pueden ser administrados con o sin alimentos a cualquier hora del día. Los comprimidos no deben dividirse o cortarse.

Si se olvida una dosis, debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. No se debe tomar una dosis doble en un mismo día.

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: Infección del tracto respiratorio alto, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sinusitis.





Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito.

Poco frecuentes: Pancreatitis.

Frecuencia no conocida: Estreñimiento.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareo, cefalea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea.

Poco frecuentes: Dermatitis, prurito, urticaria.

Raras: Angioedema.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad.

Raras: Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El metabolismo de la Saxagliptina está mediado principalmente por el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

En los ensayos llevados a cabo en sujetos sanos, ni la farmacocinética de la Saxagliptina ni de su principal metabolito fueron modificados de forma significativa por Metformina, Glibenclamida, Pioglitazona, Digoxina, Simvastatina, Omeprazol, antiácidos o Famotidina. Además, la Saxagliptina no modificó de manera significativa la farmacocinética de la Metformina, Glibenclamida, Pioglitazona, Digoxina, Simvastatina, principios activos de un anticonceptivo oral combinado (Etinil Estradiol y Norgestimato), Diltiazem o Ketoconazol.

La administración concomitante de Saxagliptina y el inhibidor moderado del CYP3A4/5, Diltiazem, aumentó la C_{max} y el AUC de la Daxagliptina en un 63% y 2,1 veces, respectivamente y los valores correspondientes para el metabolito activo disminuyeron en un 44% y 34%, respectivamente.

La administración concomitante de Daxagliptina y el potente inhibidor del CYP3A4/5, Ketoconazol, aumentó la C_{max} y el AUC de la Saxagliptina en un 62% y 2,5 veces, respectivamente y los valores correspondientes para el metabolito activo disminuyeron en un 95% y 88%, respectivamente.





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>

La administración concomitante de Saxagliptina y el potente inductor del CYP3A4/5, Rifampicina, disminuyó la C_{max} y el AUC de la Saxagliptina en un 53% y 76%, respectivamente. La exposición del metabolito activo y la inhibición de la actividad del DPP4 plasmático a lo largo del intervalo de dosificación no fueron afectadas por la Rifampicina.

La administración concomitante de Saxagliptina e inductores del CYP3A4/5 tales como Carbamazepina, Dexametasona, Fenobarbital y Fenitoína no se ha estudiado y puede producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de la Saxagliptina y un aumento de la concentración de su principal metabolito. El control glucémico debe evaluarse con atención cuando se emplee Saxagliptina de forma concomitante con un inductor potente del CYP3A4.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

No es sustituto de la Insulina.

Este producto no debe utilizarse en pacientes con Diabetes tipo 1 ni en el tratamiento de la Cetoacidosis Diabética. Su empleo no excluye el régimen dietético.

Precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis; en insuficiencia hepática moderada, con factores de riesgo de insuficiencia cardíaca.

Realizar evaluaciones renales periódicas durante el tratamiento con Saxagliptina.

Realizar una monitorización de las alteraciones cutáneas, tales como formación de flictenas, ulceración o erupción.

8.2. Embarazo

No se ha estudiado el uso de Saxagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a dosis altas. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Se desconoce si la saxagliptina se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han demostrado la excreción de saxagliptina y/o el metabolito en la leche. No se puede excluir el riesgo para el niño lactante. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

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.
- Alergia a los inhibidores de las hormonas incretinas.
- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema, a cualquier inhibidor de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP4).
- Pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.
- Insuficiencia renal moderada a severa sin plan de hemodiálisis.
- Discrasias sanguíneas (leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, anemia hemolítica),
- Cetoacidosis, o acidosis de cualquier causa.
- Antecedentes de pancreatitis.
- Pacientes menores de 18 años.
- No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Saxagliptina no presentó ningún efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QTc o la frecuencia cardíaca en dosis orales de hasta de 400 mg al día durante 2 semanas (80 veces la dosis recomendada).

10.2. Tratamiento

En caso de sobredosis se emprenderán las medidas de soporte pertinentes en función del estado clínico del paciente.
La Saxagliptina y su metabolito principal pueden ser eliminados con hemodiálisis (23% de la dosis durante 4 horas).

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA.

VIA DE ADMINISTRACION: 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.

En caso de presentar temblor, sudoración, visión borrosa y debilidad, suspenda el tratamiento con el producto y consulte al médico.





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>

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera 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.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA.



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

