

VENTA BAJO RECETA  
COMPRIENDOS RECUBIERTOS / VÍA ORAL

# Alogliquin® Sitagliptina

**Composición:** Cada comprimido recubierto de **Alogliquin® 50** contiene: Sitagliptina (equivalente a Sitagliptina fosfato monohidrato 62,240 mg) 50 mg. Excipientes: c.s.  
Cada comprimido recubierto de **Alogliquin® 100** contiene: Sitagliptina (equivalente a Sitagliptina fosfato monohidrato 126,480 mg) 100 mg. Excipientes: c.s.

**Mecanismo de acción:** Sitagliptina pertenece a una clase de hipoglucemiantes orales que se denominan inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). La mayoría del control glucémico observado con este medicamento podría estar mediado por un aumento de los niveles de hormonas incretinas, tales como la GLP-1 y el GIP. Las incretinas, incluidos el péptido similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulino-trigélico dependiente de la glucosa (GIP), son liberados por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas forman parte de un sistema endocrino que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la liberación de insulina e insulina sensible por las células  $\beta$  pancreáticas. Con GLP-1 y el GIP aumenta 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, GLP-1 reduce la secreción de glucagón por las células  $\alpha$  pancreáticas. Concentraciones de glucagón disminuidas, junto con niveles elevados de insulina, conducen a una producción reducida de glucosa hepática, dando lugar a una disminución de la glucemia. Los efectos de GLP-1 y del GIP dependen de la glucosa de tal manera que cuando la glucemia es baja, no se observa estimulación de la liberación de las incretinas ni supresión de la secreción de sitagliptina por el GIP. Por ambos, GLP-1 y GIP, la estimulación de liberación de insulina se intensifica con subidas de glucosa por encima de lo normal. Además, el GLP-1 altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia. La actividad del GIP y del GIP se limita 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 aumenta las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y del GIP. Al estimular los niveles de incretinas activas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucosa con un comportamiento dependiente de la glucosa. En pacientes con diabetes tipo 2 que presentan hipoglucemia, estos aumentos de insulina y niveles de glucosa producen bajas concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa en ayunas y postprandial. El mecanismo dependiente de la glucosa de sitagliptina es diferente al mecanismo de las sulfonilureas, el cual incrementa la secreción de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos y puede conducir a hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes con diabetes tipo 1. Sitagliptina también altera la secreción de glucagón por las células  $\alpha$  pancreáticas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9 a concentraciones terapéuticas. En un ensayo de dos días de duración en voluntarios 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 de metformina activa, pero no alteró las concentraciones de la enzima DPP-4 ni de sitagliptina y metformina tuvo un efecto activo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto activo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no la de metformina, incrementó las concentraciones del GIP activo.

**Eficacia clínica y seguridad:** En general, el control glucémico con sitagliptina mejoró cuando se administró en monoterapia o en combinación con otros fármacos antidiabéticos. Se realizaron ensayos de eficacia y seguridad en ensayos para evaluar la eficacia y la seguridad de sitagliptina en monoterapia. El tratamiento con 100 mg de sitagliptina una vez al día, en monoterapia, logró una mejoría significativa en la HbA1c, en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa postprandial a las 2 horas (GPA a las 2 horas), comparada con placebo. Después de 24 semanas de tratamiento, la sitagliptina redujo la HbA1c en un 1,0% y redujo los marcadores indirectos (subgrupos) de la función de las células  $\beta$ , tales como HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ , medida homeostática de evaluación  $\beta$ ), la relación entre proinsulina e insulina y las medidas del grado de resistencia de las células  $\beta$  en la prueba de tolerancia a la comida con muestras frecuentes. La prueba de tolerancia a la comida se realizó en ayunas y a las 2 horas. La administración de sitagliptina, pero no el placebo, no aumentó el peso corporal ni el índice de masa corporal. El peso corporal no aumentó respecto al basal tras el tratamiento con sitagliptina en ningún ensayo, comparado con una pequeña reducción del peso en los pacientes tratados con placebo. Sitagliptina 100 mg una vez al día proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos comparados con placebo en ensayos de 24 semanas con sitagliptina comparado con placebo. Se realizó un ensayo de combinación con metformina y otro en combinación con pioglitazón. El cambio en el peso corporal desde el valor basal fue similar al de pacientes tratados con sitagliptina en relación a placebo. En estos ensayos, hubo una incidencia similar de hipoglucemia notificada en los pacientes tratados con sitagliptina o placebo.

**Población pediátrica:** Se realizó un estudio doble ciego de 54 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina en niños de 6 a 17 años con diabetes tipo 2 (DT2) y con diabetes tipo 1 (DT1) con un peso que no estuvieran en tratamiento anti-hiperglucémico durante al menos 12 semanas (con HbA1c  $\geq 6,5\%$  o  $10\%$ ) que estuvieran en tratamiento con una dosis estable de insulina durante al menos 12 semanas (con HbA1c  $\geq 7\%$  a  $10\%$ ). Los pacientes fueron asignados al azar a 100 mg de sitagliptina una vez al día o placebo durante 20 semanas. La media basal HbA1c fue de 7,5%. El tratamiento con sitagliptina 100 mg no proporcionó una mejoría significativa en la HbA1c a las 20 semanas. La reducción en la HbA1c en pacientes tratados con sitagliptina (N=95) fue de 0,0% en comparación con el 0,2% en pacientes tratados con placebo (N=95), una diferencia de -0,2% (IC95%: -0,7, 0,3).

**Farmacocinética:** Absorción. Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a voluntarios sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas (mediana de Tmax) de un cuatro horas después de la dosis. El AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52  $\mu\text{M} \cdot \text{h}$ ; la Cmax fue de 950 ng/ml y el tiempo de aparición de la Cmax fue de 1 hora. Sitagliptina se aproxima a la linealidad. Puesto que la coadministración de sitagliptina con una comida rica en grasa no tuvo efectos sobre la farmacocinética, sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos. El AUC plasmático de sitagliptina aumentó de manera proporcional a la dosis. No se ha establecido la proporcionalidad de la Cmax y la C24h con respecto a la Cmax. Sitagliptina no es lineal en la proporcionalidad con la dosis y la C24h tuvo un incremento menor que la proporcionalidad con la dosis.

**Distribución:** El volumen medio de distribución en estado estacionario después de la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de sitagliptina a voluntarios sanos es de aproximadamente 198 litros. La distribución de sitagliptina en tejidos humanos es similar a la de su metabolito activo.

**Eliminación:** Sitagliptina se elimina fundamentalmente sin modificar en la orina, siendo su metabolismo una vía menor. Aproximadamente el 73% de sitagliptina se excreta sin modificar en la orina. Tras una dosis oral de  $^{14}\text{C}$ -sitagliptina, aproximadamente el 16% de la radiactividad se excretó en forma de metabolito de sitagliptina. Sitagliptina no es un sustrato de la glicoproteína P, una proteína que actúa como una actividad inhibitoria de la DPP-4 en plasma que ejerce sitagliptina. Los ensayos *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina fue la CYP3A4, con participación de la CYP2C8. Los datos *in vitro* muestran que sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP3A4, 2C8, 2C9, 2C19 o 2D6, ni es un inductor de CYP3A4 o CYP2C8.

**Eliminación:** Tras la administración de una dosis oral de  $^{14}\text{C}$ -sitagliptina a voluntarios sanos, aproximadamente el 100% de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13%) o en la orina (87%) durante la semana siguiente a la administración. La  $^{14}\text{C}$  resultante aparente tras una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. Sitagliptina se eliminó de forma similar en sujetos sanos y en sujetos con insuficiencia renal. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min. La eliminación de sitagliptina se produce principalmente por excreción renal y comporta secreción tubular activa. Sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos 3 humano (hOAT3), lo que puede participar en la eliminación renal de sitagliptina. Sitagliptina no es un sustrato de los transportadores P-gp (P-glicoproteína) (P-gp) ni de los transportadores de aniones orgánicos 2 (hOAT2). En un ensayo clínico, sitagliptina tuvo poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que sitagliptina puede ser un inhibidor leve de la glicoproteína P.

**Características de los pacientes:** La farmacocinética de sitagliptina fue, por lo general, similar en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

**Insuficiencia renal:** Se ha realizado un ensayo abierto de dosis única (para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica, en comparación con voluntarios sanos) para evaluar la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, así como a pacientes con ERT en hemodiálisis. Además, los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (incluida la ERT) fueron evaluados mediante análisis farmacocinético poblacional. Comparado con los voluntarios sanos como control, el ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, así como a pacientes con ERT en hemodiálisis. Sitagliptina se eliminó de manera modesta mediante hemodiálisis (13,5% durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas que comenzó 4 horas después de la administración de la dosis única). Los niveles de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada fueron similares a los de los voluntarios sanos. El aclaramiento de sitagliptina aumentó aproximadamente 1,2 veces en pacientes con insuficiencia renal leve (TFG  $\geq 60$  a  $< 90$  ml/min) y 1,6 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG  $\geq 45$  a  $< 60$  ml/min). Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente significativos, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG  $\geq 45$  a  $< 60$  ml/min), el aclaramiento de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces y aproximadamente 4 veces en los pacientes con insuficiencia renal leve (TFG  $\geq 60$  a  $< 90$  ml/min), incluidos los pacientes con ERT en hemodiálisis. Sitagliptina se eliminó de manera modesta mediante hemodiálisis (13,5% durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas que comenzó 4 horas después de la administración de la dosis única). Los niveles de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada fueron similares a los de los voluntarios sanos. El aclaramiento de sitagliptina aumentó aproximadamente 1,2 veces en pacientes con insuficiencia renal leve (TFG  $\geq 60$  a  $< 90$  ml/min) y 1,6 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG  $\geq 45$  a  $< 60$  ml/min). Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente significativos, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG  $\geq 45$  a  $< 60$  ml/min), el aclaramiento de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces y aproximadamente 4 veces en los pacientes con insuficiencia renal leve (TFG  $\geq 60$  a  $< 90$  ml/min), incluidos los pacientes con ERT en hemodiálisis. Sitagliptina se eliminó de manera modesta mediante hemodiálisis (13,5% durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas que comenzó 4 horas después de la administración de la dosis única). Los niveles de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada fueron similares a los de los voluntarios sanos. El aclaramiento de sitagliptina aumentó aproximadamente 1,2 veces en pacientes con insuficiencia renal leve (TFG  $\geq 60$  a  $< 90$  ml/min) y 1,6 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG  $\geq 45$  a  $< 60$  ml/min). Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente significativos, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

**Insuficiencia hepática:** No se necesita ajuste de la dosis de sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación de Child-Pugh  $\leq 8$ ). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh  $\geq 9$ ). Los datos de farmacocinética de sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática no es previsible que la insuficiencia hepática grave afecte la farmacocinética de sitagliptina.

**Pacientes de edad avanzada:** No se precisa un ajuste de la dosis en función de la edad.

La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de sitagliptina, a juzgar por un análisis de farmacocinética poblacional de los datos de fase I y fase II. Los pacientes de edad avanzada (de 65 a 80 años) presentaron una concentración plasmática de sitagliptina aproximadamente un 15% mayores que los pacientes más jóvenes.

**Población pediátrica:** Se investigó la farmacocinética de sitagliptina (dosis única de 50 mg, 100 mg o 200 mg) en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años) con diabetes tipo 2. En esta población, el AUC ajustado a la dosis de sitagliptina en plasma fue aproximadamente un 18% menor en comparación con el de 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, basado en un análisis PK/PD similar entre el grupo de 50 mg y el grupo de 100 mg. No se han realizado ensayos con sitagliptina en niños con diabetes tipo 1.

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

**Interacciones farmacológicas:** Sitagliptina no tiene un efecto farmacológico directo ni hepático en medidas con valores de exposición sistémica correspondientes a 58 veces el nivel de exposición humana, mientras que el nivel sin efecto corresponde a 19 veces el nivel de 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 días. En las ratas, el nivel sin efecto farmacológico se observó con una exposición de 58 veces el nivel de 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 sugieren toxicidad neurológica, tales como respiración con boca abierta, temblores, temblores musculares, ataxia, temblores, disminución de actividad y 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 en una exposición de 19 veces el nivel de exposición humana. En el ratón, la exposición clínica se observó en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se desconoce la importancia de estos hallazgos secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las que se les administró sitagliptina durante la exposición clínica. Sitagliptina no fue un teratógeno genotóxico en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. D

-Población pediátrica: Sitagliptina no se debe utilizar en niños y adolescentes de 10 a 17 años debido a su escasa eficacia. No se ha estudiado el uso de sitagliptina en pacientes pediátricos menores de 10 años.

**Modo de Uso:** Este producto se debe administrar por vía oral independientemente o no de los alimentos.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la fórmula.

**Reacciones Adversas:**

**Riesgo del perfil de seguridad:** Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilureas (4.7%-13.8%) e insulina (9.6%).  
**Tabla de reacciones adversas:** Las reacciones adversas se indican a continuación clasificadas por sistemas y frecuencia.

Frecuencia de reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina en monoterapia y en la experiencia poscomercialización.	Frecuencia de la reacción adversa
<b>Reacción adversa</b>	
<b>-Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
leucopenia	Rara
<b>-Trastornos del sistema inmunológico</b>	
reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas *	Frecuencia no conocida
<b>-Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
hipoglucemia	Frecuente
<b>-Trastornos del sistema nervioso</b>	
dolor de cabeza	Frecuente
mareos	Poco frecuente
<b>-Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
enfermedad pulmonar intersticial*	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 incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson*	Frecuencia no conocida
eritema multiforme*	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
artritis*	Frecuencia no conocida
<b>-Trastornos renales y urinarios</b>	
función renal alterada*	Frecuencia no conocida
insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

\* Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia poscomercialización.  
† Ver a continuación Estudio de seguridad cardiovascular TECOS.

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas:** Además de las reacciones adversas relacionadas con el efecto farmacológico de sitagliptina, 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 notificaron en los pacientes tratados con sitagliptina (sin alcanzar el nivel del 5 %, pero que se produjeron con una incidencia superior al 0,5 % más allá en el grupo de sitagliptina que en el grupo de control) fueron artrosis y dolor en las extremidades. Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (mayor frecuencia con la combinación de sulfonilurea y metformina), gripe (frecuente con insulina [o con simformina]), náusea y vómitos (frecuentes con metformina), fatiga (frecuente con metformina o pioglitazona), estreñimiento (frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), edema periférico (frecuente con pioglitazona o con la combinación de pioglitazona y metformina), intolerancia y diarrea (poco frecuentes con metformina) y sequedad de boca (poco frecuente con insulina [o con simformina]).

**Seguridad pediátrica:** En los ensayos clínicos realizados con sitagliptina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue comparable al observado en adultos. El estudio de seguridad cardiovascular TECOS: El estudio de evaluación de los resultados cardiovasculares con sitagliptina (TECOS, por sus siglas en inglés) incluyó a 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA<sub>1c</sub> y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acontecimientos adversos confirmados por un médico 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:** Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria: <http://www.dinavs.gov.py> Click en: "Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos". Esto agilizará la detección de nueva información sobre la seguridad del medicamento. Para más informaciones: [farmacovigilancia@dinavs.gov.py](http://farmacovigilancia@dinavs.gov.py)

**Precauciones y Advertencias:**

**-Gestación:** No se debe utilizar sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoadosidosis diabética.

**-Pancreatitis aguda:** El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado una desaparición de la pancreatitis aguda 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 mortal. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de sitagliptina como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con sitagliptina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

**-Hipoglucemia cuando se usa en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes:** En los ensayos clínicos de sitagliptina en monoterapia y en terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucémico (insulina, sulfonilurea, metformina u/o un agente PPAR $\gamma$ ), los índices de hipoglucemia notificados con sitagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Se ha observado hipoglucemia cuando se usa sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por tanto, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

**-Interacciones:** 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, así como en pacientes con ERT que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal. Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de uso de cada uno con insuficiencia renal deben ser tenidas en cuenta.

**-Reacciones de hipersensibilidad:** Se han recogido notificaciones poscomercialización 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; se notificaron algunos casos que sucedieron después de la primera dosis. Si hay sospecha de una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento con sitagliptina. Se deben evaluar otras causas potenciales del acontecimiento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

**-Perifoneo bulloso:** Hay informes de poscomercialización de perifoneo bulloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 inuyendo sitagliptina. En caso de sospecha de perifoneo bulloso, el tratamiento con sitagliptina se debe interrumpir.

**-Advertencia sobre exposición:** Este medicamento contiene muy poca cantidad de sodio, por lo que puede considerarse "exento de sodio".

**-Fertilidad, embarazo y lactancia:**

**-Embarazo:** No hay datos adecuados sobre el uso de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no mostraron toxicidad para la reproducción a dosis altas. Se desconoce si el riesgo potencial para el ser humano. Ante la falta de datos en humanos, no debe utilizarse sitagliptina durante el embarazo.

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

**-Fertilidad:** Los datos en animales no sugieren el efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Los ensayos clínicos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas se realizaron en pacientes con diabetes. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia. Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa sitagliptina en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

**Restricciones de Uso:** Este producto se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal y hepática severa, pancreatitis, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, perifoneo bulloso.

**Interacciones:**

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

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

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

**-Ciclosporina:** Se llevó a cabo un ensayo para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína p, sobre la farmacocinética de sitagliptina. La coadministración de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó los valores de AUC y C<sub>max</sub> 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 se espera que se produzcan interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína p.

**-Efectos de la sitagliptina sobre otros fármacos:**

**-Dioxina:** Sitagliptina fue un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de dioxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de dioxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de dioxina aumentó una media de 11 % y su C<sub>max</sub> plasmática con una media del 18 %. No se consideró ajustar la dosis de dioxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por dioxina cuando se administran de forma concomitante sitagliptina y dioxina.

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

**Sobredosis:** Durante los ensayos clínicos controlados en voluntarios sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En un ensayo con una dosis de 800 mg de sitagliptina, se observaron algunos 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 importantes relacionadas con dosis de hasta 600 mg de sitagliptina por día durante períodos de hasta 10 días y dosis de 400 mg de sitagliptina por día durante períodos de hasta 28 días.

En caso de sobredosis, es razonable esperar las medidas de soporte habituales, por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, realizar un seguimiento clínico (incluso hacer un electrocardiograma) y, en caso necesario, instaurar un tratamiento de soporte. Sitagliptina se dializa modestamente. En los ensayos clínicos, se eliminó aproximadamente el 13,5 % de la dosis durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Si es clínicamente apropiado, puede considerarse una hemodiálisis prolongada. Se desconoce si sitagliptina se dializa mediante diálisis peritoneal.

En caso de sobredosis recurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay.-Tel.: (555-21) 220 418.

**Presentación:** Cajas conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**Almacenar a temperatura ambiente (interior a 30°C).**

**Mantener fuera del alcance de los niños.**



Elaborador por Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.

Allio Galle Nº 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay.

Industria Paraguaya - Tel.: (595-21) 521 390 (P.A.)

Laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py

D.L.: F. Rosario Paredes - Reg. N° 4584

Autorizado en Paraguay por la DINAVISA

31866-000