

# SIFEL® SITAGLIPTINA

## COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta

Industria Argentina

### FORMULAS

#### 50 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato).....	50 mg
Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, fosfato tricálcico pesado, povidona, crospovidona, sílice coloidal, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80, laca aluminica FD&C N° 6 amarillo ocaso (40 <span> </span> %) (Ci: 15985) y laca aluminica D&C N° 10 amarillo quinolina (20 <span> </span> %) (Ci: 47005).....	c.s.

#### 100 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como Sitagliptina fosfato monohidrato).....	100 mg
Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, fosfato tricálcico pesado, povidona, crospovidona, sílice coloidal, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80, laca aluminica FD&C N° 6 amarillo ocaso (40 <span> </span> %) (Ci: 15985) y laca aluminica D&C N° 10 amarillo quinolina (20 <span> </span> %) (Ci: 47005).....	c.s.

### ACCION TERAPEUTICA

Hipoglucemiante. Droga utilizada en el tratamiento de la diabetes - reductor del nivel de glucemia - inhibidor de DPP-4. Código ATC: A10BH01.

### INDICACIONES

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

Como monoterapia:

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

Como terapia oral doble en combinación con:

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

Como terapia oral triple en combinación con:

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

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

### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

#### Propiedades farmacodinámicas

##### Mecanismo de acción

La sitagliptina pertenece a una clase de antihiperglucemiantes orales que se denominan inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). La mejoría del control glucémico observada con este medicamento podría estar mediada por un aumento de los niveles de hormonas incretinas activas. Las incretinas, incluidos el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínotropico dependiente de la glucosa (GIP), son liberados en el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas son parte de un sistema endógeno envuelto en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células β pancreáticas mediante vías de señalización intracelulares en las que interviene el AMP cíclico. El tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 ha demostrado mejorar el grado de respuesta a la glucosa de las células β y estimular la biosíntesis y la liberación de insulina. Con unos niveles de insulina elevados, aumenta la captación tisular de glucosa. Además, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células α pancreáticas. Concentraciones de glucagón disminuidas, junto con niveles elevados de insulina, conducen a una producción reducida de glucosa hepática, dando lugar a una disminución de la glucemia. Los efectos de GLP-1 y de GIP son dependientes de la glucosa, de tal manera que cuando la glucemia es baja, no se observa estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la secreción de glucagón por GLP-1. Para ambos, GLP-1 y GIP, la estimulación de la liberación de insulina se intensifica con elevaciones de la glucosa por encima de lo normal. Además, el GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia. La actividad del GLP-1 y del GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para formar productos inactivos. La sitagliptina evita la hidrólisis de las hormonas incretinas por DPP-4, con lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al estimular los niveles de incretinas activas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento dependiente de la glucosa. En pacientes con diabetes tipo 2 que presentan hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón reducen las concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa en ayunas y postprandial. El mecanismo dependiente de la glucosa de la sitagliptina es diferente al mecanismo de las sulfonilureas, el cual incrementa la liberación de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos, y puede llevar a hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. La sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4 y no inhibe las enzimas relacionadas estrechamente, DPP-8 y DPP-9, a concentraciones terapéuticas. En un ensayo de dos días de duración en sujetos sanos, la administración de sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina en monoterapia incrementó las concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en un grado similar. La coadministración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo.

#### Propiedades farmacocinéticas

##### Absorción

Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a sujetos sanos, la sitagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de T<sub>max</sub>) 1 a 4 horas después de la dosis; el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52 μM•h, la C<sub>max</sub> fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es de aproximadamente el 87 %. Puesto que la coadministración de sitagliptina con una comida rica en grasa no tuvo efectos sobre la farmacocinética, la sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos. El AUC plasmático de sitagliptina aumentó de manera proporcional a la dosis. No se ha establecido la proporcionalidad de la C<sub>max</sub> y la C<sub>24h</sub> con la dosis (la C<sub>max</sub> tuvo un incremento superior que la proporcionalidad con la dosis y la C<sub>24h</sub> tuvo un incremento menor que la proporcionalidad con la dosis).

##### Distribución

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

##### Biotransformación

La sitagliptina se elimina fundamentalmente sin modificar en la orina, siendo su metabolismo una vía menor. Aproximadamente el 79 % de la sitagliptina se excreta sin modificar en la orina. Tras una dosis oral de [<sup>14</sup>C] sitagliptina, aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó en forma de metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos en niveles de traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibitoria de la DPP-4 en plasma que ejerce la sitagliptina. Los ensayos *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de la sitagliptina fue la CYP3A4, con participación de la CYP2C8.

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

##### Eliminación

Tras la administración de una dosis oral de [<sup>14</sup>C] sitagliptina a sujetos 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 t<sub>1/2</sub> terminal aparente tras una dosis oral 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. La sitagliptina solo se acumula de forma mínima tras dosis repetidas. El clearance renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

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

##### Características de los pacientes

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

##### Insuficiencia renal

Se ha realizado un ensayo abierto de dosis únicas para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica, en comparación con sujetos sanos normales como control. El ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, así como 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 y grave (incluso ERT) fueron evaluados mediante análisis de farmacocinética poblacional. Comparado con los voluntarios sanos normales de control, el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 1,2 veces y 1,6 veces en pacientes con insuficiencia renal leve (TFG ≥ 60 a < 90 ml/min) y pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), respectivamente. Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente relevantes, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min), el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces y aproximadamente 4 veces en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min), incluso en los pacientes con ERT en hemodiálisis. La sitagliptina se eliminó de manera modesta mediante hemodiálisis (13,5 % durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas que comenzó 4 horas después de la dosis). Para lograr concentraciones de sitagliptina en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con TFG < 45 ml/min (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

##### Insuficiencia hepática

No se precisa un ajuste de la dosis de sitagliptina en pacientes con insuficiencia

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

##### Pacientes de edad avanzada

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

##### Niños

No se han realizado ensayos con sitagliptina en pacientes pediátricos.

##### Otras características de los pacientes

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

### POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

#### Posología

La dosis es de 100 mg de sitagliptina una vez por día. Cuando se usa en combinación con metformina y un agonista PPARγ debe mantenerse la dosis de metformina y/o del agonista PPARγ y administrarse SIFEL® de forma concomitante. Cuando SIFEL® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

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

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal

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

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

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min) la dosis de SIFEL® es 50 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFG ≥ 15 a < 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT) (TFG < 15 ml/min), incluidos aquellos que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de SIFEL® es 25 mg una vez al día. El tratamiento puede ser administrado sin tener en cuenta el tiempo de diálisis. Debido a que hay un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con SIFEL® 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 la sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener cuidado (ver **Propiedades farmacocinéticas**). Sin embargo, dado que la sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de sitagliptina.

##### Pacientes de edad avanzada

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

##### Población pediátrica

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

##### Modo de administración

SIFEL® puede tomarse con o sin alimentos.

### CONTRAINDICACIONES

SIFEL® está contraindicado en pacientes hipersensibles al principio activo o a cualquiera de los excipientes del producto.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

#### Generales

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

#### Pancreatitis aguda

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

#### Hipoglucemia cuando se usa en combinación con otros medicamentos anti-hiperglucemiantes

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

#### Insuficiencia renal

La sitagliptina se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones de sitagliptina en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con TFG < 45 ml/min, así como en pacientes con ERT que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION - **Insuficiencia renal y Propiedades farmacocinéticas**). 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.

#### Reacciones de hipersensibilidad

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

#### Penfigoide bulloso

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

#### Sodio

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

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

#### Efectos de otros fármacos sobre sitagliptina

Los datos clínicos descriptivos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por la coadministración de medicamentos es bajo.

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

Los ensayos *in vitro* de transporte mostraron que la 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 es de esperar que se produzcan interacciones importantes con otros inhibidores de la glucoproteína p.

#### Efectos de sitagliptina sobre otros fármacos

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

Los datos *in vitro* sugieren que la sitagliptina ni inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En los ensayos clínicos, la 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). La sitagliptina puede ser un inhibidor moderado de la glucoproteína p *in vivo*.

### FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

#### Embarazo

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

#### Lactancia

Se desconoce si la sitagliptina se excreta en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado la excreción de sitagliptina en la leche materna. No debe utilizarse SIFEL® durante la lactancia.

<b>Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina en monoterapia y en la experiencia luego de la comercialización</b>	
<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia de la reacción adversa</b>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas <sup>a,b</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Hipoglucemia <sup>d</sup>	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Dolor de cabeza Mareo	Frecuente Poco frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Enfermedad pulmonar intersticial <sup>a</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Estreñimiento Vómitos <sup>a</sup> Pancreatitis aguda <sup>a,b,c</sup> Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante <sup>a,b</sup>	Poco frecuente Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Prurito <sup>a</sup> Angioedema <sup>a,b</sup> Erupción cutánea <sup>a,b</sup> Urticaria <sup>a,b</sup> Vasculitis cutánea <sup>a,b</sup> Enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson <sup>a,b</sup> Penfigoide buloso <sup>a</sup>	Poco frecuente Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Artralgia <sup>a</sup> Mialgia <sup>a</sup> Dolor de espalda <sup>a</sup> Artropatía <sup>a</sup>	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Función renal alterada <sup>a</sup> Insuficiencia renal aguda <sup>a</sup>	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
<sup>a</sup> Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia luego de la comercialización. <sup>b</sup> Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO. <sup>c</sup> Ver Estudio de seguridad cardiovascular TECOS.	

#### Fertilidad

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

#### EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

La influencia de SIFEL® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia. Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa SIFEL® en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

#### REACCIONES ADVERSAS

##### Resumen del perfil de seguridad

Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilureas (4,7 % - 13,8 %) e insulina (9,6 %) (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

#### Tabla de reacciones adversas

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

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina en monoterapia.

Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), gripe (frecuente con insulina con o sin metformina), náuseas y vómitos (frecuentes con metformina), flatulencia (frecuente con metformina o pioglitazona), estreñimiento (frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), edema periférico (frecuente con pioglitazona o la combinación de pioglitazona y metformina), somnolencia y diarrea (poco frecuentes con metformina) y sequedad de boca (poco frecuente con insulina con o sin metformina).

#### Estudio de seguridad cardiovascular TECOS

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m<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 de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con placebo.

#### DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD

Se ha observado toxicidad renal y hepática en roedores con valores de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana, mientras que el nivel sin efecto corresponde a 19 veces la exposición humana. Se observaron anomalías de los incisivos en ratas con valores de exposición correspondientes a 67 veces la exposición clínica; en base a un ensayo de 14 semanas en ratas, el valor sin efecto para este hallazgo correspondió a una exposición de 58 veces la exposición humana. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. En perros, 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.

La sitagliptina no ha demostrado genotoxicidad en los ensayos preclínicos. La sitagliptina no fue carcinógena en ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana.

Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en las ratas, este aumento de tumores hepáticos en rata, probablemente fue secundaria a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para la situación en el ser humano.

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

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

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

#### SOBREDOSIFICACION

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En un estudio a una dosis de 800 mg de sitagliptina se observaron incrementos mínimos en el intervalo QTc, los cuales no se consideraron clínicamente significativos. No hay experiencia en humanos con dosis mayores a 800 mg.

En ensayos clínicos de fase I a dosis múltiple, no se observaron reacciones adversas clínicas 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, resulta razonable emplear las medidas de soporte usuales, por ejemplo, remoción del material no absorbido del tracto gastrointestinal, empleo de monitoreo clínico (incluso la obtención de un electrocardiograma), e instituir una terapia de soporte, si se requiere.

La sitagliptina es dializable en forma modesta. En estudios clínicos, aproximadamente 13,5 % de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Se puede considerar la realización de una hemodiálisis prolongada si resulta clínicamente apropiada. Se desconoce si la sitagliptina resulta dializable por diálisis peritoneal.

En caso de sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

**Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"**

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

**Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"**

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

**Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"**

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

**Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"**

Tel: (0221) 451-5555.

#### PRESENTACIONES

**SIFEL® 50 mg:** envases con 28 comprimidos recubiertos.

**SIFEL® 100 mg:** envases con 28 comprimidos recubiertos.

#### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25 °C.

#### MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para más información, el prospecto para prescripción está disponible en: <https://www.laboratoriosbeta.com.ar>

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <https://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234

**Ante cualquier duda consultar al 0800-444-2382 (BETA).**

**Fecha de la última revisión: 10.23.**