

Siaglix 50/100

Sitagliptina 50/100 mg



Baliarda

Venta Bajo Receta Médica
Industria Argentina

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

FORMULA:

Siaglix 50

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina 50 mg (como sitagliptina fosfato monohidrato 64,24 mg).

Excipientes: fosfato dibásico de calcio anhidro, celulosa microcristalina PH102, croscarmelosa sódica, estearil fumarato sódico, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco, laca amarillo de quinolina (CI 47005) al 17,5%, laca azul brillante (CI 42090) al 29,5%, c.s.p. 1 comprimido.

Siaglix 100

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina 100 mg (como sitagliptina fosfato monohidrato 128,48 mg).

Excipientes: fosfato dibásico de calcio anhidro, celulosa microcristalina PH102, croscarmelosa sódica, estearil fumarato sódico, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco, laca amarillo de quinolina (CI 47005) al 17,5%, laca azul brillante (CI 42090) al 29,5%, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA

Hipoglucemiante (Código ATC: A10BH01).

INDICACIONES

Siaglix 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 solamente.

Como *terapia dual por vía oral en combinación con*:

- metformina, en pacientes con un control inadecuado de la glucemia a pesar de recibir un tratamiento con metformina sola, realizar dieta y ejercicio;

- una sulfonilurea, en pacientes con un control inadecuado de la glucemia a pesar de recibir un tratamiento con una sulfonilurea sola, realizar dieta y ejercicio y, para quienes el uso de metformina no es apropiado debido a contraindicaciones o intolerancia;

- un agonista de los receptores gamma activados por proli-

feradores de peroxisomas (PPAR- γ) (como tiazolidinedionas), en pacientes con un control inadecuado de la glucemia a pesar de recibir un tratamiento con un PPAR- γ solo, realizar dieta y ejercicio.

Como *terapia oral triple en combinación con*:

- una sulfonilurea y metformina, cuando la dieta y el ejercicio junto con la terapia dual con estos medicamentos no proporcionan un control adecuado de la glucemia.

- un agonista PPAR- γ y metformina cuando el uso del agonista PPAR- γ 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.

En *combinación con insulina (con o sin metformina)* cuando la dieta y el ejercicio junto con una dosis estable de insulina no proporcionan un control adecuado de la glucemia.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

Sitagliptina pertenece a una clase de antihiperglucemiantes orales denominados inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que provocan un aumento de los niveles de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa) que son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas.

Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, GLP-1 y GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células β pancreáticas mediante vías en las que interviene el AMP cíclico. Estudios en animales, han demostrado que el tratamiento con inhibidores de la DPP-4 en diabetes tipo 2, mejoran el grado de respuesta a la glucosa de las células β y estimulan la biosíntesis y liberación de insulina. Con niveles de insulina elevados, aumenta la captación tisular de glucosa. Asimismo, GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células α pancreáticas. Por lo tanto, concentraciones disminuidas de glucagón, junto con niveles elevados de insulina, conducen a una producción reducida de glucosa hepática, dando lugar a una disminución de la glucemia. GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia.

Los efectos de GLP-1 y GIP son glucosa-dependientes, por lo tanto, la estimulación de la liberación de insulina se intensifica con subidas de glucosa por encima de lo normal. La actividad de GLP-1 y GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para formar productos inactivos. Sitagliptina evita la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, provocando un aumento de las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al estimular los niveles de incretinas activas, sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa-dependiente.

En pacientes con diabetes tipo 2 que presentan hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón producen ba-

jas concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa en ayunas y postprandial.

El mecanismo glucosa-dependiente 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 una hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y en individuos no diabéticos (con glucemia normal).

Sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4, y a concentraciones terapéuticas no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9.

FARMACOCINETICA

Absorción: luego de la administración oral de una dosis de 100 mg, sitagliptina se absorbe rápidamente. La C_{max} se alcanza a las 1 - 4 horas aproximadamente. La biodisponibilidad absoluta es del 87%. La administración de sitagliptina con una comida rica en grasa no tiene efectos sobre la farmacocinética, por lo tanto, el producto se puede administrar con o sin alimentos.

El ABC plasmático aumenta de manera proporcional a la dosis administrada. No se ha establecido la proporcionalidad de la C_{max} ni la C_{24h} con la dosis administrada.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es baja (38%). Luego de la administración intravenosa de una dosis única de 100 mg de sitagliptina, el volumen medio de distribución en estado estacionario es de aproximadamente 198 litros.

Metabolismo: aproximadamente el 16% de la dosis se excreta en forma de metabolitos. Se detectaron seis metabolitos en niveles de traza, por lo tanto, es de esperar que no contribuyan a la actividad inhibitoria de la DPP-4 en plasma, que ejerce sitagliptina.

Estudios *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina es la CYP3A4, con participación de la CYP2C8. Sitagliptina no inhibe las isoenzimas CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no induce CYP3A4 ni CYP1A2.

Eliminación: aproximadamente el 79% de sitagliptina se excreta sin modificar en la orina. Luego de la administración oral de [^{14}C] sitagliptina, aproximadamente el 13% de la dosis se elimina por las heces y el 87% en la orina, durante la semana siguiente a la administración. El $t_{1/2}$ terminal aparente es de aproximadamente 12,4 horas. Tras dosis repetidas, sitagliptina se acumula de forma mínima. El clearance renal es de aproximadamente 350 ml/min.

En estudios *in vitro* de transporte, se ha demostrado que sitagliptina es sustrato de la glucoproteína p (gp-p) y del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). No es un sustrato del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), OAT1 ni de los transportadores PEPT1/2. No inhibe a OAT3 ni el transporte mediado por la gp-p.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: pacientes de edad avanzada presentan concentraciones plasmáticas de sitagliptina mayores que los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia hepática: no existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh > 9). Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, es de esperar que en pacientes con insuficiencia hepática severa no se vea alterada la farmacocinética de sitagliptina.

Insuficiencia renal: en un estudio se observó que el ABC plasmático de sitagliptina aumenta aproximadamente 1,2; 1,6; 2 y 4 veces en pacientes con insuficiencia renal leve ($Cl_{cr} \geq 60$ a < 90 ml/min), en pacientes con insuficiencia renal moderada ($Cl_{cr} \geq 45$ a < 60 ml/min), en pacientes con insuficiencia renal moderada ($Cl_{cr} \geq 30$ a < 45 ml/min) y en pacientes con insuficiencia renal severa ($Cl_{cr} \geq 15$ a < 30 ml/min), incluso en los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis, respectivamente.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

La dosis diaria recomendada es de 100 mg de sitagliptina, una vez al día.

Cuando se usa en combinación con metformina y un agonista PPAR- γ , debe mantenerse la dosis de metformina y/o del agonista PPAR- γ y sitagliptina administrarse de forma concomitante. Cuando sitagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. Si el paciente omite una dosis, debe tomarla tan pronto como lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada ($Cl_{cr} \geq 45$ a < 60 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal moderada ($Cl_{cr} \geq 30$ a < 45 ml/min) la dosis recomendada es de 50 mg, una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal severa o con ERT ($Cl_{cr} < 15$ ml/min), la dosis recomendada es de 25 mg, una vez al día. El tratamiento puede ser administrado sin tener en cuenta el tiempo de diálisis.

Insuficiencia hepática: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Pacientes de edad avanzada: no es necesario ajustar la dosis en este grupo etario.

Modo de administración:

Los comprimidos pueden ingerirse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a sitagliptina o a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS

General: sitagliptina no es un sustituto de la insulina en pacientes que requieran de ésta. No debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

PRECAUCIONES

Pancreatitis aguda: el uso de inhibidores de la DPP-4, incluyendo sitagliptina, se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Por lo tanto, se debe informar a los pacientes que deben consultar al médico ante los siguientes síntomas característicos: dolor abdominal severo y persistente.

Se han notificado, muy raramente, casos de pancreatitis necrotante o hemorrágica y/o muerte.

Si se sospecha que existe pancreatitis, se deberá interrumpir el tratamiento con el producto y otros medicamentos potencialmente sospechosos. Si se confirma que existe una pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con sitagliptina.

Hipoglucemia cuando se usa en combinación con otros medicamentos antihiper glucemiantes: en estudios clínicos de sitagliptina, en monoterapia y en terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (como metformina y/o un agonista PPAR- γ), se ha observado que los índices de hipoglucemia fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. No obstante, se ha observado hipoglucemia cuando sitagliptina se usa en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por lo tanto, se debe considerar administrar una dosis más baja de sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Reacciones de hipersensibilidad: en la experiencia de postcomercialización se han notificado casos de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel (incluido síndrome de Stevens-Johnson). La aparición de estas reacciones, generalmente ocurre dentro los 3 primeros meses de iniciado el tratamiento, y en algunos casos, luego de la primera dosis. Por lo tanto, si hay sospecha de una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento con sitagliptina. Se deben evaluar otras causas potenciales e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide bulloso: en la experiencia de postcomercialización se han notificado casos de penfigoide bulloso en pacientes tratados con inhibidores de la DPP-4, incluyendo sitagliptina. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, el tratamiento con sitagliptina se debe interrumpir.

Efectos sobre la capacidad de conducir automóviles y utilizar maquinaria peligrosa: dado que sitagliptina puede producir mareo y somnolencia, se recomienda administrar con precaución en aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan automóviles, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental.

Poblaciones especiales:

Embarazo: no existen datos suficientes sobre el uso de sitagliptina en mujeres embarazadas. Estudios en animales han indicado toxicidad en la reproducción a dosis altas. No se debe utilizar durante el embarazo, ya que se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Lactancia: estudios en animales han demostrado que sitagliptina se excreta en la leche materna. Se desconoce si se excreta en la leche humana. En consecuencia, se desaconseja su empleo en madres que amamantan.

Población pediátrica: no se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de sitagliptina en niños y adolescentes menores de 18 años; por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Pacientes de edad avanzada: en estudios clínicos no se observaron diferencias entre los individuos jóvenes y pacientes de edad avanzada en relación a la seguridad, tolerabilidad o eficacia.

Insuficiencia hepática: no se ha estudiado el uso de sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática severa; por lo tanto, se debe administrar con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia renal: debido a que se debe realizar un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda una evaluación de la misma, antes de iniciar el tratamiento con sitagliptina, y posteriormente de forma periódica. Cuando se considere el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento anti diabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.

Interacciones medicamentosas:

Efectos de otros fármacos sobre sitagliptina:

En estudios clínicos se observó que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por la coadministración de medicamentos con sitagliptina es bajo.

En pacientes con función renal normal, el metabolismo a través de CYP3A4, tiene un pequeño papel en el clearance de sitagliptina. Mientras que el metabolismo puede tener una función más importante en pacientes con deterioro renal grave o enfermedad renal terminal. Por lo tanto, en estos pacientes, los inhibidores potentes de CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) podrían alterar la farmacocinética de sitagliptina.

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 administración concomitante de dosis repetidas de 1000 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 (potente inhibidor de la gp-p):** la coadministración de una dosis única de 100 mg de sitagliptina y una dosis única de 600 mg de ciclosporina aumentó los valores de ABC y C_{max} de sitagliptina en aproximadamente el 29% y el 68%, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina se consideran clínicamente no significativos. El clearance renal de sitagliptina no se alteró de forma significativa. Por tanto, es de esperar que no se produzcan interacciones importantes con otros inhibidores de la gp-p.

Efectos de sitagliptina sobre otros fármacos:

- **Digoxina:** luego de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día, durante 10 días, el ABC plasmático de digoxina aumentó un 11% promedio y la C_{max} plasmática un 18% promedio. No es necesario ajustar la dosis de digoxina, no obstante, se debe monitorear a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando ésta se administre concomitantemente con sitagliptina.

En estudios clínicos, sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticonceptivos orales; por lo tanto, es de esperar que no exista interacción, *in vivo*, con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 ni con el OCT.

REACCIONES ADVERSAS

Con el uso de sitagliptina, se han notificado reacciones adversas graves de pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. En combinación con sulfonilurea (4,7-13,8%) e insulina (9,6%) se han reportado casos de hipoglucemia.

Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos, controlados con placebo, con el uso de sitagliptina, fueron:

En monoterapia:

Frecuentes: hipoglucemia, dolor de cabeza.

Poco frecuentes: mareo, constipación, prurito.

Rara: trombocitopenia.

Frecuencia desconocida: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas), enfermedad pulmonar intersticial, vómitos, pancreatitis aguda, pancreatitis hemorrágica (mortal y no mortal), pancreatitis necrosante, angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea, enfermedades exfoliativas de la piel (incluyendo síndrome de Stevens Johnson), artralgia, mialgia, dolor de espalda, artropatía, función renal alterada, insuficiencia renal aguda.

Las reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento y que se produjeron en al menos un 5% (y superior a placebo) de los pacientes tratados con sitagliptina, fueron: infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis. Otras reacciones adversas notificadas que se produjeron con una incidencia mayor al 0,5% (y superior a placebo), fueron: artrosis y dolor en las extremidades.

En combinación con metformina:

Frecuentes: náuseas, vómitos, flatulencia.

Poco frecuentes: somnolencia, diarrea.

En combinación con pioglitazona:

Frecuentes: flatulencia, edema periférico.

En combinación con insulina (con o sin metformina):

Frecuente: gripe.

Poco frecuente: sequedad bucal.

En combinación con sulfonilurea y metformina:

Muy frecuente: hipoglucemia.

Frecuente: constipación.

En combinación con pioglitazona y metformina:

Frecuente: edema periférico.

SOBREDOSIFICACION

En estudios clínicos controlados, con una dosis de 800 mg de sitagliptina, se observaron aumentos mínimos del QTC, que se consideraron clínicamente no relevantes. No hay experiencia con dosis mayores a 800 mg. En estudios clínicos de Fase I, de dosis múltiples, no se observaron reacciones adversas clínicamente relacionadas con la dosis de hasta 600 mg/día de sitagliptina durante 10 días y dosis de 400 mg/día de sitagliptina durante 28 días.

Tratamiento: en caso de sobredosificación se recomienda tratamiento de soporte habitual (como 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 elimina modestamente

por hemodíalisis. Si es clínicamente apropiado, se puede considerar una hemodíalisis prolongada. Se desconoce si sitagliptina es dializable mediante diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano (en Paraguay acudir al Centro Paraguayo de Toxicología. Avda. Gral. Santos y F. R. Moreno, Tel.: 021 204 800).

PRESENTACIONES

Siaglix 50

Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.



Comprimidos redondos, color verde, codificados con "SG" en una cara e isotipo de identificación Baliarda en la otra.

Siaglix 100

Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.



Comprimidos redondos, color verde oscuro, codificados con "SG" en una cara e isotipo de identificación Baliarda en la otra.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente no mayor a 30°C

Manténgase los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Elaborado por: Baliarda S.A. - Buenos Aires - Argentina
Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Paraguay: Importado y distribuido por Bioethic Pharma S.A. Tacuary N° 221, esq. Eligio Ayala, Asunción, Paraguay. Tel: 595 21 492032. Regente: Q.F. Andrea J. Paciello Reg. Prof. 4.637.

Venta autorizada por DINAVISA

Siaglix 50: R.S.N° XXX

Siaglix 100: R.S.N° XXX

Guatemala: Importado por Droguería Americana S.A

Siaglix 100: Reg. Sant. PF-xxxx



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

XXXXXX