

ZUCIVA®

SITAGLIPTINA 25 mg, 50 mg y 100 mg

Comprimidos recubiertos

Vía oral

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Zuciva® 25 contiene:

Sitagliptina (como clorhidrato monohidrato)*	25,00 mg
Fosfato cálcico dibásico anhidro	32,83 mg
Celulosa microcristalina 12	32,83 mg
Croscarmelosa sódica	2,00 mg
Estearil fumarato de sodio	3,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Hipromelosa 2910/5	1,300 mg
Polietilenglicol 8000	0,360 mg
Talco	1,600 mg
Dióxido de titanio	0,080 mg
Lactosa monohidrato micronizada	0,644 mg
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,012 mg
Oxido de hierro rojo (CI 77491)	0,004 mg

*Sitagliptina 25 mg, como sitagliptina clorhidrato monohidrato 28,34 mg

Cada comprimido recubierto de Zuciva® 50 contiene:

Sitagliptina (como clorhidrato monohidrato)*	50,00 mg
Fosfato cálcico dibásico anhidro	65,655 mg
Celulosa microcristalina 12	65,655 mg
Croscarmelosa sódica	4,00 mg
Estearil fumarato de sodio	6,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Hipromelosa 2910/5	2,600 mg
Polietilenglicol 8000	0,720 mg
Talco	3,200 mg
Dióxido de titanio	0,160 mg
Lactosa monohidrato micronizada	1,288 mg
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,020 mg
Oxido de hierro rojo (CI 77491)	0,012 mg

*Sitagliptina 50 mg, como sitagliptina clorhidrato monohidrato 56,69 mg

Cada comprimido recubierto de Zuciva® 100 contiene:

Sitagliptina (como clorhidrato monohidrato)*	100,00 mg
Fosfato cálcico dibásico anhidro	131,31 mg
Celulosa microcristalina 12	131,31 mg
Croscarmelosa sódica	8,00 mg
Estearil fumarato de sodio	12,00 mg
Estearato de magnesio	4,00 mg
Hipromelosa 2910/5	5,200 mg
Polietilenglicol 8000	1,440 mg
Talco	6,400 mg
Dióxido de titanio	0,320 mg
Lactosa monohidrato micronizada	2,576 mg
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,028 mg
Oxido de hierro rojo (CI 77491)	0,036 mg

*Sitagliptina 100 mg, como sitagliptina clorhidrato monohidrato 113,38 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Medicamentos usados en diabetes, Inhibidores de la dipeptidil peptidasa (DPP-4).
Clasificación ATC: A10BH01

INDICACIONES

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

Como tratamiento de 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 por el factor proliferador de peroxisomas (PPAR γ) (por ejemplo tiazolindiona), cuando el uso de agonista PPAR γ sea adecuado, y en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPAR γ 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 PPAR γ y metformina, cuando el uso de agonista PPAR γ sea 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.

Zuciva® 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.

Tras una dosis oral de [¹⁴C] sitagliptina, aproximadamente el 16% de la radiactividad se excretó en forma de metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos en niveles traza, y no se espera que contribuyan a la 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 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 [¹⁴C] sitagliptina a pacientes 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 $t_{1/2}$ terminal aparente tras una dosis oral de 100 mg de sitagliptina, fue de aproximadamente 12,4 horas. Sitagliptina sólo se acumula de forma mínima tras dosis repetidas. 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 (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. Sitagliptina también es sustrato de la glucoproteína p, que también podría intervenir mediante la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína p, no redujo el aclaramiento renal de sitagliptina. Sitagliptina no es un sustrato de OCT2, OAT1 ni de los transportadores PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptina no inhibió OAT3 (CI50=160 μ M), ni el transporte mediado por la glucoproteína p (hasta 250 μ M) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, sitagliptina tuvo poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que sitagliptina puede ser un ligero inhibidor de la glucoproteína p.

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia renal

En 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 pacientes sanos normales como control. El ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, así como pacientes con enfermedad renal terminal (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 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 \geq 60 a < 90 ml/min) y pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG \geq 45 a < 60 ml/min), respectivamente. 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 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 enfermedad renal terminal (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 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 sección Posología/dosificación – modo de administración).

Insuficiencia hepática

No es necesario el 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 sitagliptina.

Pacientes ancianos

No es necesario el 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 ancianos (65 a 80 años) presentaron concentraciones plasmáticas de sitagliptina de aproximadamente un 19% 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 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, ba-

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

Sitagliptina pertenece a una clase de antihiper glucemiantes orales que se denominan inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 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 insulino trópico dependiente de la glucosa (GIP), 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, 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 la 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 del GIP son glucosa dependientes, 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 el GLP-1. Para 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 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 la 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 glucosa dependiente. En pacientes con diabetes tipo 2 que presentan hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón producen bajas concentraciones de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), 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 hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes normales. Sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4, y no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9 a concentraciones terapéuticas.

En un ensayo de dos días de duración en pacientes 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, en monoterapia, incrementó las concentraciones de GIP activo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a pacientes sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (media de T_{max}) 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52 μ M.hr, la C_{max} 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, 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_{max} y la C_{24h} con la dosis (la C_{max} tuvo un incremento superior, que la proporcionalidad con la dosis y la C_{24h} 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 pacientes sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38 %).

Metabolismo

Sitagliptina se elimina fundamentalmente sin modificar en la orina, siendo su metabolismo una vía menor. Aproximadamente el 79 % de sitagliptina se excreta sin modificar en la orina.

sado en una relación PK/PD similar entre la dosis de 50 mg y 100 mg. No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos <10 años.

Género, etnia o el índice de masa corporal (IMC)

No se precisa un ajuste de la dosis en función del género, etnia 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.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis 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 administrarse Zuciva® de forma concomitante.
Cuando Zuciva® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse administrar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección Advertencias).
Si se omite una dosis de Zuciva®, debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día.

Posología en poblaciones especiales

- Empleo en insuficiencia renal

Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, deben ser controladas las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal.
En pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] \geq 60 a < 90 ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.
En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG \geq 45 a < 60 ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.
En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG \geq 30 a < 45 ml/min) la dosis de Zuciva® es 50 mg, una vez al día.
En pacientes con insuficiencia renal grave (TFG \geq 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 Zuciva® 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 Zuciva®, y posteriormente de forma periódica.

- Empleo en insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.
No se ha estudiado sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática grave, se debe tener cuidado en estos casos (ver sección Propiedades farmacocinéticas).
Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de sitagliptina.

- Empleo en ancianos

No es necesario el ajuste de dosis en función de la edad.

- Empleo en pacientes pediátricos

Sitagliptina no se debe utilizar en niños y adolescentes de 10 a 17 años, debido a su escasa eficacia. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones Reacciones adversas y Propiedades farmacocinéticas. No se ha estudiado el uso de sitagliptina en pacientes pediátricos menores de 10 años.

Modo de administración

Zuciva® se administra por vía oral, puede tomarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Zuciva® está contraindicado en casos de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos al principio de este prospecto.

ADVERTENCIAS

Generales

No debe utilizarse Zuciva® 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 del tratamiento con sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente se han notificado casos de pancreatitis necrosante o hemorragia y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de Zuciva® como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con Zuciva®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Hipoglucemia, cuando se usa en combinación con otros medicamentos antihiper glucemiantes

En los ensayos clínicos de sitagliptina en monoterapia y en terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (p.ej., metformina y/o un agonista PPAR γ), los índices de

hipoglucemia notificados con sitagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Se ha observado hipoglucemia cuando se administró sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por tanto, se debe considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección Posología/dosificación – modo de administración).

Insuficiencia renal

Sitagliptina se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones de sitagliptina en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con TFG <45 ml/min, así como en pacientes con ERT que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver las secciones Posología/dosificación – modo de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, se deben controlar las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal.

Reacciones de hipersensibilidad

Pacientes tratados con sitagliptina han notificado en el período posterior a la comercialización, reacciones graves de hipersensibilidad. 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 Zuciva®. Se deben evaluar otras causas potenciales del acontecimiento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide bulloso

Hay informes posteriores a la comercialización de penfigoide bulloso en pacientes que tomaron inhibidores de la DPP-4 incluyendo sitagliptina. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, se debe interrumpir el tratamiento con Zuciva®.

PRECAUCIONES

Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias y otras formas de interacción

Efectos de otros fármacos sobre sitagliptina

Los datos clínicos descritos 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 (p. ej. ketocozazol, 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 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_{max} de sitagliptina en aproximadamente el 29% y el 68%, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de sitagliptina no se alteró de forma significativa. Por tanto, no es de esperar que se produzcan interacciones importantes con otros inhibidores de la glucoproteína p.

Efectos de sitagliptina sobre otros fármacos

Digoxina: 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_{max} 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 sitagliptina ni inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En los ensayos clínicos, sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticoagulantes orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar

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).

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina en monoterapia y en la experiencia posterior a la comercialización

Reacción Adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	
reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas* [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
hipoglucemia [†]	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
dolor de cabeza	Frecuente
mareo	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
estreñimiento	Poco frecuente
vómitos*	Frecuencia no conocida
pancreatitis aguda* [†] , [‡]	Frecuencia no conocida
pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal; pancreatitis necrosante* [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
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
penfigoide bulloso*	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
artralgia*	Frecuencia no conocida
mialgia*	Frecuencia no conocida
dolor de espalda*	Frecuencia no conocida
artropatía*	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
Insuficiencia renal*	Frecuencia no conocida
insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

*Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia post-comercialización.

[†]Ver sección Advertencias.

[‡]Ver a continuación Seguridad Cardiovascular.

Descripción de reacciones adversas relacionadas

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 una 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)), náusea 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)).

Población pediátrica

El perfil de reacciones adversas observado en los ensayos clínicos con sitagliptina, en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, fue comparable al observado en adultos.

Seguridad Cardiovascular

En un estudio se analizaron los resultados cardiovasculares relacionados al tratamiento con sitagliptina; fueron tratados 7.332 pacientes 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 m²) 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_{1c} y factores de riesgo cardiovascular.

La incidencia global de efectos 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

interacciones *in vivo* con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). 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 Zuciva® durante el embarazo.

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

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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zuciva® 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 sobre del riesgo de hipoglucemia cuando se usa Zuciva® en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

Datos de toxicidad preclínica

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad
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 con espumosa blanca, 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.

Sitagliptina no ha demostrado genotoxicidad en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en ratones. 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, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en ratas, probablemente fue secundaria a la toxicidad hepática crónica a la dosis alta administrada. 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 que recibieron sitagliptina antes y durante el apareamiento.

En un ensayo sobre el desarrollo pre y postnatal realizado en ratas, 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.

Sitagliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en cantidades considerables (relación leche/plasma de 4:1).

Lactosa
Este producto contiene lactosa.

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 sulfonilurea (4,7 %-13,8 %) e insulina (9,6 %) (ver sección Advertencias).

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

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

Durante los ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En un ensayo con una dosis de 800 mg de sitagliptina, se observaron aumentos mínimos del QTc, que no se consideraron clínicamente relevantes. No hay experiencia con dosis mayores de 800 mg en ensayos clínicos.

En ensayos clínicos de Fase I a dosis múltiples, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con dosis de hasta 600 mg de sitagliptina por día durante periodos de hasta 10 días y dosis de 400 mg de sitagliptina por día durante periodos de hasta 28 días.

En caso de sobredosificación, se deben emplear las medidas de soporte habituales, p. ej., 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 es dializable mediante diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Zuciva® 25: Envases conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Zuciva® 50: Envases conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Zuciva® 100: Envases conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener en su envase original a temperatura no mayor a 30 °C. Proteger de la humedad.

Programa de Asistencia al paciente - Cardiometabolismo

0800-777-7224
15 2459-2170

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este producto está bajo un plan de gestión de riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N° 59.776.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono: (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Fecha de última revisión: 12/10/2022

1.

