

SOTIL[®]

SITAGLIPTINA 25, 50 y 100 mg

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

FÓRMULAS

- SOTIL 25 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 25,000 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina 43,475 mg; Povidona K-30 4,500 mg; Croscarmellosa Sódica 2,700 mg; Crospovidona 5,400 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,450 mg; Estearato de magnesio 1,350 mg; Talco 0,738 mg; Polietilenglicol 6000 0,250 mg; Óxido de Hierro amarillo 0,012 mg; Opadry II Blanco 2,00 mg (Alcohol Polivinílico parcialmente hidrolizado 0,800 mg; Dióxido de titanio 0,500 mg; Polietilenglicol 3000 0,400 mg; Talco 0,300 mg).

- SOTIL 50 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 50,000 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina 86,950 mg; Povidona K-30 9,000 mg; Croscarmellosa Sódica 5,400 mg; Crospovidona 10,800 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,900 mg; Estearato de magnesio 2,700 mg; Talco 1,475 mg; Polietilenglicol 6000 0,500 mg; Óxido de Hierro amarillo 0,025 mg; Opadry II Blanco 4,00 mg (Alcohol Polivinílico parcialmente hidrolizado 1,600 mg; Dióxido de titanio 1,000 mg; Polietilenglicol 3000 0,800 mg; Talco 0,600 mg).

- SOTIL 100 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 100,000 mg; Excipientes: Celulosa microcristalina 173,900 mg; Povidona K-30 18,000 mg; Croscarmellosa Sódica 10,800 mg; Crospovidona 21,600 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,800 mg; Estearato de magnesio 5,400 mg; Talco 2,950 mg; Polietilenglicol 6000 1,000 mg; Óxido de Hierro amarillo 0,050 mg; Opadry II Blanco 8,00 mg (Alcohol Polivinílico parcialmente hidrolizado 3,200 mg; Dióxido de titanio 2,000 mg; Polietilenglicol 3000 1,600 mg; Talco 1,200 mg).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante. Según Código ATC se clasifica como A10BH01 - Droga utilizada en el tratamiento de diabetes - reductor del nivel de glucemia - inhibidor de DPP-4.

INDICACIONES

SOTIL está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: Como monoterapia:

- En pacientes controlados inadecuadamente con la dieta y el ejercicio por sí solos.

Como terapia oral doble en combinación con:

- Metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- Una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- Un agonista PPARγ (por ejemplo, las tiazolidindionas) en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, más el agente único, 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 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. SOTIL 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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

SOTIL 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 insulínotrópico dependiente de la glucosa (GIP), son liberados por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las

comidas. Las incretinas 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 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 elevaciones 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 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 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 o DPP-9, a concentraciones terapéuticas.

El apoyo 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 co-administración 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.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a sujetos sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de Tmax) 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52 µM•hr, la Cmax 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, SOTIL puede administrarse con o sin alimentos.

El AUC plasmático de sitagliptina aumentó de manera proporcional a la dosis. No se ha establecido la proporcionalidad de la Cmax y la C24h con la dosis (la Cmax tuvo un incremento superior que la proporcionalidad con la dosis y la C24h tuvo un incremento menor que la proporcionalidad con la dosis).

Distribución

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

Biotransformación

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.

Tras una dosis oral de [C14] sitagliptina, aproximadamente el 16% de la radioactividad 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 [C14] sitagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 100% de la radioactividad administrada se eliminó en las heces (13%) o en la orina (87%) durante la semana siguiente a la administración. La t1/2 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 clearance 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.

Poblaciones especiales

Deterioro renal

Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con deterioro renal deben ser controladas. Para pacientes con deterioro renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 60 a < 90 ml/min), no es necesario realizar ajustes en la dosis.

Para pacientes con deterioro renal moderado (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), no es necesario realizar ajustes en la dosis.

Para pacientes con deterioro renal moderado (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min), la dosis de SOTIL es 50 mg una vez por día.

Para pacientes con deterioro renal grave (TFG ≥ 15 a < 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT) (TFG < 15 ml/min), incluyendo aquellos que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de SOTIL es de 25 mg una vez por día. El tratamiento se puede administrar sin tener en cuenta el tiempo de diálisis.

Debido a que hay un ajuste de la dosis basado en la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar la terapia con SOTIL y posteriormente periódicamente.

Deterioro hepático

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve o moderado. No se ha estudiado SOTIL en pacientes con deterioro hepático grave y se debe tener cuidado.

Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que el deterioro hepático 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.

Forma de administración

Puede tomarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

No se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para 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 se sospecha de pancreatitis, SOTIL y otros medicamentos potencialmente sospechosos deberían discontinuarse; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con SOTIL. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Hipoglucemia en combinación con otros medicamentos antihiperglucemiantes

En los ensayos clínicos de SOTIL en monoterapia y en terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (p.ej., 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 utilizó sitagliptina en combinación con sulfonilurea o insulina. Por tanto, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Deterioro Renal

Sitagliptina se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones plasmáticas de sitagliptina similares a aquellas de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con TFG < 45 ml/min, así como en pacientes con enfermedad renal terminal que requieran hemodiálisis o diálisis peritoneal.

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

Reacciones de Hipersensibilidad

Ha habido reportes post-comercialización de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. El comienzo de estas reacciones ocurrió dentro

de los primeros 3 meses posteriores al inicio del tratamiento, y algunos de los reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, discontinuar SOTIL. Se deben evaluar otras causas potenciales del acontecimiento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide ampolloso

Ha habido reportes post-comercialización de penfigoide ampolloso en pacientes que tomaron inhibidores de DPP-4 incluyendo sitagliptina. Si se sospecha penfigoide ampolloso, discontinuar SOTIL.

Interacciones medicamentosas

Efectos de otros fármacos sobre sitagliptina

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

Los ensayos in vitro indican 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 clearance de sitagliptina.

El metabolismo puede tener una función más importante en la eliminación de sitagliptina en el curso del deterioro renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con deterioro renal grave o con ERT. El efecto de los inhibidores potentes de la CYP3A4, en caso de deterioro 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 Cmax de sitagliptina en aproximadamente el 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El clearance 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 Cmax 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 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). Sitagliptina puede ser un inhibidor moderado de la glucoproteína p in vivo.

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas (Ver Datos preclínicos de seguridad). Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Ante la falta de datos en humanos, no debe utilizarse SOTIL en el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la sitagliptina se secreta en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado la excreción de sitagliptina en leche materna. SOTIL no debe ser utilizado por mujeres en período de 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.

Uso en Pediatría

Los niños y adolescentes menores de 18 años no deben usar este medicamento. No se sabe si este medicamento es seguro y efectivo cuando se usa en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

5

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	
Función renal alterada*	Frecuencia no conocida
Insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

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

† Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso.

‡ Ver a continuación Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

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 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 sitagliptina y sulfonilurea y metformina), gripes (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 sitagliptina 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 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 regulatorios estándares de HbA1c 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 PRECLÍNICOS 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 el perro, a niveles de exposición de aproximadamente 23 veces la exposición clínica, se han observado signos físicos pasajeros relacionados con el tratamiento, algunos de los cuales sugirieron toxicidad neurol, 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

E-4826-01 / D5135 / Act.05/2022

CASASCO

8