

Eslipel®

Sitagliptina 25 mg

Sitagliptina 50 mg

Sitagliptina 100 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de Eslipel® 25 mg contiene: Sitagliptina 25 mg (como Sitagliptina Clorhidrato 27,238 mg). Excipientes: hidrógeno fosfato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio y triacetina. **Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.**

Cada comprimido recubierto de Eslipel® 50 mg contiene: Sitagliptina 50 mg (como Sitagliptina Clorhidrato 54,475 mg). Excipientes: hidrógeno fosfato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco. **Este medicamento es Libre de Gluten.**

Cada comprimido recubierto de Eslipel® 100 mg contiene: Sitagliptina 100 mg (como Sitagliptina Clorhidrato 108,95 mg). Excipientes: hidrógeno fosfato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco. **Este medicamento es Libre de Gluten.**

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Fármaco utilizado en el tratamiento de la diabetes, inhibidores de la Dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Código ATC: A10B H01.

INDICACIONES

Eslipel® está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos:

Como monoterapia:

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

Como terapia dual por vía oral en combinación con:

- Metformina, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar de la dieta, el ejercicio y de recibir la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.

- Una sulfonilurea, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar de la dieta, ejercicio y de recibir la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea y para los que la metformina no es adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.

- Una tiazolidindiona, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar de la dieta, el ejercicio y el tratamiento con una tiazolidindiona.

Como terapia en combinación triple con:

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

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

Sitagliptina también está indicada para su uso en combinación con insulina (con o sin metformina) cuando la dieta y el ejercicio con una dosis estable de insulina no proporcionan un control de la glucemia adecuado.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Sitagliptina pertenece a una clase de antihiper glucemiantes 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 tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido insulino péptido dependiente de 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 glucemia. 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 liberación de insulina. Con 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. 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, Sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucosa con un comportamiento glucosa dependiente. En pacientes con diabetes tipo 2 que presentan hipoglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón producen bajas concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa en ayunas y postprandial. 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.

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 T_{max} 1 a 4 horas después de la dosis, el ABC plasmático medio de Sitagliptina fue de $48 \pm 5,2$ mg/L y el C_{max} fue de 10 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, Eslipel® puede administrarse con o sin alimentos.

El ABC 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 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 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 [14 C] 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 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 [14 C] Sitagliptina a voluntarios sanos, aproximadamente el 100% de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13%) o en la orina (87%) durante la semana siguiente a la administración. La $t_{1/2}$ terminal aparente tras una dosis oral de 100 mg de Sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. 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. Sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos 3 humano (OAT3-3), que puede participar en la eliminación renal de Sitagliptina. No se ha establecido la relevancia clínica del OAT3-3 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 clearance renal de Sitagliptina. Sitagliptina no es un sustrato de OAT2, OAT1 ni de los transportadores PEPT1/2. *In vitro*, Sitagliptina no inhibió OAT3 ($CSO=160$ 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

Edad avanzada: la edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de Sitagliptina. Los individuos de edad avanzada (≥ 65 años), presentaron un aumento del 19% de las concentraciones plasmáticas máximas de Sitagliptina en comparación con las de individuos jóvenes sanos (18-40 años). No se requiere un ajuste de la dosis en función de la edad.

Niños: no se han realizado estudios con Sitagliptina en pacientes pediátricos.

Otras: no se precisa 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.

POSOLÓGIA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Administración vía oral. Puede administrarse con o sin comida.

Adultos

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 Eslipel® administrarse de forma concomitante.

Cuando Eslipel® 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.

Dosis olvidada

Si se omite una dosis de Eslipel®, la misma debe ser administrada tan pronto como el paciente lo recuerde. No se debe administrar 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 Eslipel® 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), incluyendo aquellos que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de Eslipel® 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 Eslipel® 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 Eslipel® en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener precaución. 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.

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

Eslipel® no está recomendado para uso en niños y adolescentes (< 18 años). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Sitagliptina en niños y adolescentes menores de 18 años.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Eslipel® no es un sustituto de la insulina en pacientes que requieran insulina. Eslipel® no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Insuficiencia 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 ERT que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deberán ser informados acerca del sintoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Si se sospecha un caso de pancreatitis, se deberá interrumpir el tratamiento con Sitagliptina. Si se confirma pancreatitis aguda, el tratamiento con Sitagliptina no debe reiniciarse. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

En los ensayos clínicos de Sitagliptina en monoterapia y en terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucemiante (por 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 usa Sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por tanto, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemias.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado casos post-comercialización de reacciones serias 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 Eslipel®. Se deben evaluar otras causas potenciales del acontecimiento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide buloso

Ha habido reportes post-comercialización de penfigoide buloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 incluyendo Sitagliptina. En caso de sospecha de penfigoide buloso, el tratamiento con Eslipel® se debe interrumpir.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sitagliptina presenta un bajo potencial de interacción con otros medicamentos que se administran simultáneamente.

Efecto de otros fármacos sobre Sitagliptina

Los ensayos *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de Sitagliptina es la CYP3A4, con participación de las isoenzimas CYP2C8 y CYP2C9. 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 ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de Sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal y 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 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: 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 ABC y C_{max} de Sitagliptina en aproximadamente el 24% y 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 ABC 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 administran de forma concomitante Sitagliptina y digoxina.

Los datos *in vitro* sugieren que Sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En los ensayos clínicos, Sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, 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*.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes 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 en seres humanos. Debido a la ausencia de datos en humanos, Eslipel® no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si Sitagliptina se excreta en la leche materna. Los estudios en animales muestran que Sitagliptina se excreta en la leche materna. Eslipel® no debe utilizarse 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.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de los ensayos clínicos sobre reacciones graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (4,7%-13,8 %) e insulina (9,6%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas se enumeran a continuación clasificadas por sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas identificadas en estudios clínicos controlados con placebo de Sitagliptina en monoterapia y en la experiencia post-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 Mareo	Frecuente Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales Constipación Vómitos*	Poco frecuente Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel Pancreatitis aguda* Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante*	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
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	
Función renal alterada*	Frecuencia no conocida
Insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

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

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 0,3% y más alta en el grupo de Sitagliptina que en el grupo control) fueron artritis 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), constipación (frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), edema periférico (frecuente con pioglitazona o la combinación de pioglitazona y metformina), somnolencia y diarrea (poco frecuente con metformina) y sequedad de boca (poco frecuente con insulina (con o sin metformina)).

Población pediátrica

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

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 regionales estándar 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.

El criterio de valoración principal cardiovascular fue una combinación del primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable. Los criterios de valoración secundarios cardiovasculares incluyeron el primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal; aparición de los componentes individuales del criterio de valoración principal compuesto; la mortalidad por cualquier causa; y la hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva.

Tras una mediana de seguimiento de 3 años, Sitagliptina, añadido al tratamiento habitual, no aumentó el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos importantes o el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca comparado con el tratamiento habitual sin Sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

SOBREDOSFICACIÓN

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 consideran clínicamente relevantes. No hay experiencia con dosis mayores de 800 mg en ensayos clínicos. En ensayos clínicos 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 sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, por 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: Tel.: (011) 4962-6666/2247.

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

- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea: 0800-333-3532.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento. Conservar este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente. Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico de cabecera. Este medicamento ha sido prescrito para Ud., no lo compartas con otros. Podría perjudicarnos, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos. Si alguno de los efectos adversos se hace importante o si Ud. nota cualquier efecto adverso que no esté documentado en este prospecto, por favor hacerlo saber a su médico.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es Elel[®] y para qué se utiliza?
2. Antes de utilizar Elel[®].
3. ¿Cómo utilizar Elel[®]?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Elel[®]?
5. Conservación de Elel[®].
6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es Elel[®] y para qué se utiliza?

El principio activo de Elel[®], Sitagliptina, pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la Dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) que reducen los niveles de azúcar en sangre en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Este medicamento ayuda a aumentar los niveles de insulina producidos después de una comida y disminuye la cantidad de azúcar producida por el organismo.

Su médico le ha recetado este medicamento para ayudarle a reducir el azúcar en sangre, que está demasiado alto debido a su diabetes tipo 2. Este medicamento puede ser utilizado solo o en combinación con otros medicamentos (insulina, metformina, sulfonilureas o glicazonas) que reducen el azúcar en sangre, y que usted puede estar ya tomando para su diabetes junto con el programa de alimentación y de ejercicios.

¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 es una enfermedad que consiste en que su organismo no produce suficiente insulina, y la insulina que produce no funciona adecuadamente. También puede aparecer si el organismo produce demasiado azúcar. Cuando esto sucede, el azúcar (glucosa) se acumula en la sangre. Esto puede producir problemas médicos graves, tales como enfermedad del corazón, enfermedad del riñón, ceguera y amputación.

2. Antes de utilizar Elel[®].

No debe utilizar Elel[®]:

- si es alérgico a Sitagliptina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Tenga cuidado especial con Elel[®] si padece o ha padecido:

- una enfermedad del páncreas (pancreatitis);
- cálculos biliares; adición al alcohol o los niveles muy altos en sangre de triglicéridos. Estas condiciones médicas pueden incrementar su probabilidad de desarrollar pancreatitis;
- diabetes tipo 1 (es decir, su organismo no produce insulina);
- retosisosis diabética (una complicación de la diabetes que produce elevados niveles de azúcar en sangre, rápida pérdida de peso, náuseas o vómitos);
- una enfermedad del riñón moderada o grave (necesitará tomar una dosis más baja de Elel[®]);
- una reacción alérgica a Elel[®].

Ante las situaciones anteriores, consulte con su médico antes de tomar Elel[®].

Si usted observa ampollas en la piel, puede ser un signo de una enfermedad llamada penfigoide bulloso. Es posible que su médico le pida que deje de tomar Elel[®].

Han sido comunicados casos de inflamación del páncreas (pancreatitis) en pacientes tratados con Sitagliptina. Es improbable que este medicamento provoque caída de azúcar porque no actúa cuando los niveles de azúcar en sangre están bajos. Sin embargo, cuando este medicamento se usa en combinación con un medicamento que contenga una sulfonilurea o con insulina, se puede producir una caída de azúcar en sangre (hipoglucemia). Su médico puede reducir la dosis de su medicamento que contiene sulfonilurea o insulina.

Uso de Elel[®] con otros medicamentos

Consulte con su médico o con un farmacéutico si está tomando o deberá tomar otro medicamento simultáneamente con Elel[®].

En particular, informe a su médico si está tomando digoxina (un medicamento utilizado para tratar el latido cardíaco irregular y otros problemas del corazón). Se puede necesitar comprobar el nivel de digoxina en sangre si está tomando Elel[®].

Niños y adolescentes

La administración de Elel[®] no está recomendada en niños y adolescentes menores de 18 años.

Embarazo y lactancia

Consulte con su médico y/o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No debe utilizar Elel[®] durante el embarazo. Se desconoce si Elel[®] pasa a la leche materna. No debe tomar Elel[®] si está dando el pecho o planea darlo.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se han comunicado mareos y somnolencia, que pueden afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Asimismo, tomar este medicamento junto con los medicamentos llamados sulfonilureas o con insulina puede producir hipoglucemia, que puede afectar a su capacidad para conducir y usar máquinas o trabajar sin un punto de apoyo seguro. Si se siente mareado mientras toma Elel[®], no conduzca o maneje herramientas o máquinas.

3. ¿Cómo utilizar Elel[®]?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

¿Qué cantidad debe tomar y cuándo?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis habitual recomendada es:

- un comprimido de 100 mg.

- una vez al día.

- por vía oral.

Si usted tiene problemas de riñón, su médico puede recetarle dosis más bajas (como 25 mg o 50 mg).

Puede tomar este medicamento con o sin alimentos.

Su médico puede recetarle este medicamento solo o con otros medicamentos que también reducen el azúcar en sangre. La dieta y el ejercicio pueden ayudar al organismo a utilizar mejor el azúcar. Es importante que siga la dieta y el ejercicio recomendado por su médico mientras toma Elel[®].

¿Cómo tomar Elel[®]?

Trague el comprimido entero con un poco de agua.

Elel[®] se consume exclusivamente por vía oral.

Duración del tratamiento con Elel[®]

• Tome Elel[®] cada día mientras su médico se lo indique. Puede que tenga que seguir este tratamiento durante un largo periodo de tiempo.

• Su médico le realizará controles periódicos para comprobar que el tratamiento ejerce el efecto deseado.

Si olvida tomar Elel[®]

Si se olvida de tomar una dosis de este medicamento, tómela en cuanto se acuerde. Luego tome la siguiente dosis a su hora habitual. Si ya es casi la hora de la siguiente dosis, sátese la dosis olvidada. No tome una dosis doble (dos comprimidos a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

Si intermite el tratamiento con Elel[®]

No deje de tomar Elel[®] a no ser que su médico se lo indique. Si tiene dudas acerca de la duración del tratamiento con Elel[®], consulte a su médico.

Si toma más Elel[®] del que debe (sobredosis)

Si ha tomado más cantidad de Elel[®], o si otra persona ha tomado su medicamento, consulte a su médico inmediatamente. Puede necesitar atención médica. Si ha de visitar a un médico o ir al hospital más próximo, lleve consigo el envase.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.

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

- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea: 0800-333-3532.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Elel[®]?

Al igual que todos los medicamentos, Elel[®] puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Algunos síntomas exigen atención médica inmediata

Debe dejar de tomar Elel[®] y acudir a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

• Dolor intenso y persistente (zona del estómago) que puede llegar hasta la espalda con o sin náuseas y vómitos, ya que estos pueden ser signos de una inflamación del páncreas (pancreatitis).

• Si usted tiene una reacción alérgica grave (frecuencia no conocida), incluyendo erupción cutánea, urticaria, ampollas en la piel/descamación de la piel e hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta que puede causar dificultad al respirar o tragar, deje de tomar este medicamento y consulte con su médico inmediatamente. Su médico le prescribirá un medicamento para tratar la reacción alérgica y le cambiará el medicamento para el tratamiento de la diabetes.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Sitagliptina y metformina:

• **Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):** caída de azúcar en sangre (hipoglucemia), náuseas, flatulencia, vómitos. • **Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):** dolor de estómago, diarrea, constipación, somnolencia.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Sitagliptina con una sulfonilurea y metformina:

• **Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):** caída de azúcar en sangre (hipoglucemia). • **Frecuentes:** constipación.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Sitagliptina y una pioglitazona:

• **Frecuentes:** flatulencia, hinchazón de manos o piernas.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaron Sitagliptina en combinación con pioglitazona y metformina:

• **Frecuentes:** hinchazón de manos o piernas.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Sitagliptina en combinación con insulina (con o sin metformina):

• **Frecuentes:** gripe. • **Poco frecuentes:** sequedad de boca.

Algunos pacientes presentaron los siguientes efectos adversos mientras tomaban Sitagliptina sola durante los ensayos clínicos, o durante el uso después de la probación sola y/o junto con otros medicamentos para la diabetes:

• **Frecuentes:** caída de azúcar en sangre, dolor de cabeza, infección de las vías respiratorias altas, congestión o mucosidad nasal y dolor de garganta, artrosis, dolor en el brazo o en la pierna. • **Poco frecuentes:** mareo, constipación, picazón. • **Rara:** reducción del número de plaquetas. • **Frecuencia no conocida:** problemas de riñón (que en ocasiones requieren diálisis), vómitos, dolor en las articulaciones, dolor muscular, dolor de espalda, enfermedad pulmonar intersticial, penfigoide bulloso (un tipo de ampolla en la piel).

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Elel[®]

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en su envase original.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Elel[®] 25 mg

Cada comprimido recubierto contiene: principio activo: Sitagliptina 25 mg (como Sitagliptina Clorhidrato 27,238 mg). Excipientes: hidrógeno fosfato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio y triacetina.

Composición de Elel[®] 50 mg

Cada comprimido recubierto contiene: principio activo: Sitagliptina 50 mg (como Sitagliptina Clorhidrato 54,475 mg). Excipientes: hidrógeno fosfato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, poli(etilenglicol) y talco.

Composición de Elel[®] 100 mg

Cada comprimido recubierto contiene: principio activo: Sitagliptina 100 mg (como Sitagliptina Clorhidrato 108,95 mg). Excipientes: hidrógeno fosfato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, poli(etilenglicol) y talco.

Este medicamento es Libre de Gluten.

Elel[®] 25 mg contiene lactosa

Elel[®] Sitagliptina 25 mg contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con el antes de tomar este medicamento.

Presentaciones de Elel[®]

Elel[®] 25 mg: envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Elel[®] 50 mg: envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Elel[®] 100 mg: envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL. Este medicamento ha sido prescrito para su problema actual. No lo recomiendo a otras personas.

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

Especialidad Médica Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.577. Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica. Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica: 0800-333-3532 | elea.com

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes"

Fecha de última revisión: Diciembre/2021

