



CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED

GLYCEDIL

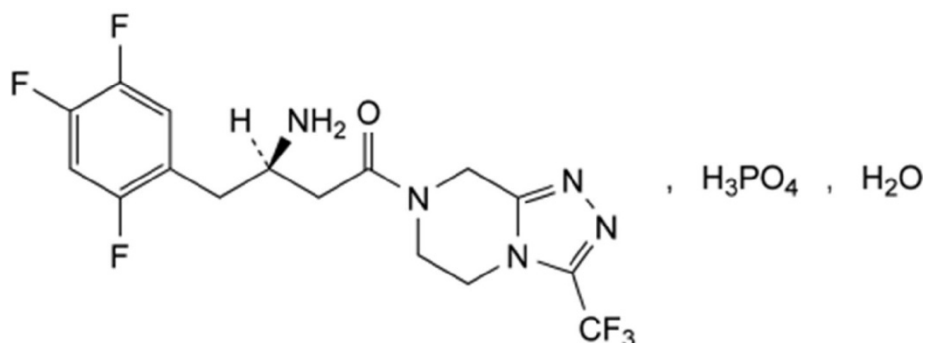
SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG

### 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

SITAGLIPTINA COMPRIMIDOS BP 100 MG

### 2. COMPOSICIÓN:

Estructura química y nombre químico del ingrediente activo:



**Nombre químico:** (3R)-3-Amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fosfato monohidrato.

### Reclamo de la etiqueta:

Cada comprimido recubierto con película contiene:

Sitagliptina fosfato monohidrato


Equivalente a sitagliptina BP... ..... 100 Mg

Excipientes.....Q.S.

Color: Opadry II 85F17438 Biege

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>

#### 4. Detalles clínicos:

##### **Indicaciones terapéuticas:**

Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, Sitagliptina está indicado para mejorar el control glucémico: como monoterapia

- en pacientes inadecuadamente controlados solo con dieta y ejercicio y para quienes la metformina es inapropiada debido a contraindicaciones o intolerancia.

como terapia oral dual en combinación con

- una sulfonilurea cuando la dieta y el ejercicio más la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola no proporcionan un control glucémico adecuado

- un agonista del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) (es decir, una tiazolidindiona) cuando el uso de un agonista de PPAR $\gamma$  es apropiado y cuando la dieta y el ejercicio más el agonista PPAR $\gamma$  solo no proporcionan un control glucémico adecuado.

La sitagliptina también está indicada como complemento de la insulina (con o sin metformina) cuando la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina no proporcionan un control glucémico adecuado.

##### **Posología y forma de administración:**

###### Posología

La dosis es de 100 mg de sitagliptina una vez al día. Cuando se utiliza en combinación con un agonista de PPAR $\gamma$ , se debe mantener la dosis del agonista de PPAR $\gamma$  y administrar sitagliptina de forma concomitante.

Cuando sitagliptina se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede


considerarse una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia

Si se olvida una dosis de sitagliptina, debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. No se debe tomar una dosis doble el mismo día.

###### **Poblaciones especiales**

###### *Insuficiencia renal*

Al considerar el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, se deben comprobar sus condiciones de uso en pacientes con insuficiencia renal.

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>

Para pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG]  $\geq$  de 60 a  $<$  90 ml/min), no es necesario ajustar la dosis.

Para pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG  $\geq$  45 a  $<$  60 ml/min), no es necesario ajustar la dosis.

Para pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG  $\geq$  30 a  $<$  45 ml/min), la dosis de sitagliptina es de 50 mg una vez al día.

Para los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG  $\geq$  de 15 a  $<$  30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT) (TFG  $<$  15 ml/min), incluidos los que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de sitagliptina es de 25 mg una vez al día. El tratamiento se puede administrar sin tener en cuenta el momento de la diálisis.

Debido a que hay un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda la evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con sitagliptina y periódicamente a partir de entonces.

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha estudiado sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener cuidado. Sin embargo, debido a que la sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de la sitagliptina.

#### *Anciano*

No es necesario ajustar la 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. No hay datos disponibles.


#### *Forma de administración*

La sitagliptina se puede tomar con o sin alimentos.

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enumerados

### **Advertencia especial y precauciones de uso:**

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>

### General

La sitagliptina no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

### Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de DPP-4 se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso. Se ha observado resolución de pancreatitis tras la interrupción del tratamiento con sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero se han notificado casos muy raros de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si se sospecha pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con sitagliptina y otros medicamentos potencialmente sospechosos; Si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con sitagliptina.

Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

### Hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con otros medicamentos antihiperoglucémicos

En los ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y como parte del tratamiento combinado con medicamentos no conocidos por causar hipoglucemia (es decir, un agonista de PPAR $\gamma$ ), las tasas de hipoglucemia notificadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que tomaron placebo.

Se ha observado hipoglucemia cuando se utilizó sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia, se puede considerar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina (ver sección 4.2).


### Insuficiencia renal

La sitagliptina se excreta por vía renal. Para alcanzar concentraciones plasmáticas de sitagliptina similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis más bajas en pacientes con TFG < 45 ml/min, así como en pacientes con ERT que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Al considerar el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, se deben comprobar sus condiciones de uso en pacientes con insuficiencia renal.

### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado informes posteriores a la comercialización de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y afecciones exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros 3 meses.

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>

después del inicio del tratamiento, con algunos informes que ocurren después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento con sitagliptina. Se deben evaluar otras causas potenciales del evento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

#### Penfigoide ampolloso

Ha habido informes posteriores a la comercialización de penfigoide ampolloso en pacientes que toman inhibidores de DPP4, incluida la sitagliptina. Si se sospecha penfigoide ampolloso, se debe suspender el tratamiento con sitagliptina.

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente «libre de sodio».


Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina

Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con los medicamentos coadministrados es bajo.

*Los estudios in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es CYP3A4, con la contribución de CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluso a través de CYP3A4, desempeña solo un pequeño papel en el aclaramiento de sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de sitagliptina en el contexto de insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes del CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. El efecto de los inhibidores potentes del CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal no se ha evaluado en un estudio clínico.

*Los estudios de transporte in vitro* mostraron que la sitagliptina es un sustrato para la glicoproteína y el transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte mediado por OAT3 de sitagliptina fue inhibido *in vitro* por probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera bajo. La administración concomitante de inhibidores de OAT3 no se ha evaluado *in vivo*.

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>

*Ciclosporina:* Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la p-glicoproteína, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración concomitante de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la C<sub>máx</sub> de sitagliptina en aproximadamente un 29 % y un 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de sitagliptina no se alteró significativamente. Por lo tanto, no se esperarían interacciones significativas con otros inhibidores de la glicoproteína p.

#### Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos

*Digoxina:* La sitagliptina tuvo un pequeño efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Tras la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg diarios de sitagliptina durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó en promedio en un 11 %, y la C<sub>max</sub> plasmática en promedio en un 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina deben ser monitorizados para esto cuando sitagliptina y digoxina se administran concomitantemente.

*Los datos in vitro* sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En estudios clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticonceptivos orales, proporcionando *evidencia in vivo* de una baja propensión a causar interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y transportador catiónico orgánico (OCT). La sitagliptina puede ser un inhibidor leve de la p-glicoproteína *in vivo*.


### **Fertilidad, embarazo y lactancia:**

#### Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva a dosis altas. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Debido a la falta de datos en humanos, sitagliptina no debe usarse durante el embarazo.

#### Lactancia materna

Se desconoce si sitagliptina se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han demostrado la excreción de sitagliptina en la leche materna. La sitagliptina no debe utilizarse durante la lactancia.

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>

### Fertilidad

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

### **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 máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado mareos y somnolencia.

Además, se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza sitagliptina en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

### **Efectos adversos**

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 %)

#### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed below (Table 1) by system organ class and frequency. Frequencies are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ) and not known (cannot be estimated from the available data).

**La frecuencia de reacciones adversas identificadas a partir de estudios clínicos controlados con placebo de sitagliptina en monoterapia y experiencia posterior a la comercialización**

Reacción adversa	Frecuencia
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Trombocitopenia	Raro
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Reacciones de hipersensibilidad, incluidas las respuestas anafilácticas * †Desconocido	
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	
Hipoglucemia †	Común
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Jaqueca	Común

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>


Mareos	Raro
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Enfermedad pulmonar intersticial *	Desconocido
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Estreñimiento	Raro
Vómitos *	Desconocido
Pancreatitis aguda * † ‡	Desconocido
Pancreatitis necrosante hemorrágica mortal y no mortal * †	Desconocido
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Prurito *	Raro
Angioedema * †	Desconocido
Erupción * †	Desconocido
Urticaria * †	Desconocido
Vasculitis cutánea * †	Desconocido
Afecciones exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson * †	Desconocido
Penfígoide ampoloso *	Desconocido
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	
Artralgia *	Desconocido
Mialgia *	Desconocido
Dolor de espalda *	Desconocido
Artropatía *	Desconocido
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Insuficiencia renal *	Desconocido
Insuficiencia renal aguda *	Desconocido

\*Las reacciones adversas se identificaron a través de la vigilancia posterior a la comercialización.

‡ Consulte el Estudio de seguridad cardiovascular de TECOS a continuación. [Descripción de las reacciones adversas seleccionadas](#)

Además de las experiencias adversas relacionadas con el fármaco descritas anteriormente, las experiencias adversas notificadas independientemente de la relación causal con la medicación y que ocurrieron en al menos el 5 % y con mayor frecuencia en pacientes tratados con sitagliptina incluyeron infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis. Se notificaron experiencias adversas adicionales independientemente de la relación causal con la medicación que ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con sitagliptina (no alcanzando el nivel del 5 %, pero



	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>

con una incidencia de > 0,5 % mayor con sitagliptina que en el grupo control) incluyó osteoartritis 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. Estos incluyeron influenza (frecuente con flatulencia de insulina (frecuente con pioglitazona), edema periférico (frecuente con pioglitazona), somnolencia y diarrea, y sequedad de boca (poco frecuente con insulina).


#### *Estudio de seguridad cardiovascular TECOS*

El ensayo que evalúa los resultados cardiovasculares con sitagliptina (TECOS) incluyó a 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg diarios (o 50 mg diarios si la TFGe basal fue  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se agregaron a la atención habitual dirigida a los estándares regionales para la HbA1c y los factores de riesgo CV. La incidencia general de eventos adversos graves en los pacientes que recibieron sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que usaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y 2,5 % en pacientes tratados con placebo; Entre los pacientes que no utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,7 % en pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de pancreatitis confirmada por adjudicación fue 0,3 % en pacientes tratados con sitagliptina y 0,2 % en pacientes tratados con placebo.

#### **Sobredosis**

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, se administraron dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. Se observaron aumentos mínimos en el intervalo QTc, que no se consideraron clínicamente relevantes, en un estudio a una dosis de 800 mg de sitagliptina. No hay experiencia con dosis superiores a 800 mg en estudios clínicos. En los estudios de dosis múltiples de fase I, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con sitagliptina con dosis de hasta 600 mg por día durante períodos de hasta 10 días y 400 mg por día durante períodos de hasta 28 días.

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>

En el caso de una sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear el monitoreo clínico (incluida la obtención de un electrocardiograma) e instituir la terapia de apoyo si es necesario.

La sitagliptina es modestamente dializable. En estudios clínicos, aproximadamente el 13,5 % de la dosis se retiró en una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Se puede considerar la hemodiálisis prolongada si es clínicamente apropiado. No se sabe si la sitagliptina es dializable mediante diálisis peritoneal.


## **5. Propiedades farmacológicas:**

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en la diabetes, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) Código ATC: A10BH01

#### Mecanismo de acción

La sitagliptina es miembro de una clase de agentes antihiper glucémicos orales llamados inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). La mejora en el control glucémico observada con este medicamento puede estar mediada por el aumento de los niveles de hormonas incretinas activas. Las hormonas incretinas, incluyendo el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), son liberadas por el intestino durante todo el día, y los niveles aumentan en respuesta a una comida. Las incretinas son parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en sangre son normales o elevadas, GLP-1 y GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas por vías de señalización intracelular que involucran AMP cíclico. Se ha demostrado que el tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 mejora la respuesta de las células beta a la glucosa y estimula la biosíntesis y liberación de insulina. Con niveles más altos de insulina, se mejora la absorción de glucosa en los tejidos. Además, GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas. La disminución de las concentraciones de glucagón, junto con niveles más altos de insulina, conducen a una reducción de la producción de glucosa hepática, lo que resulta en una disminución de los niveles de glucosa en sangre. Los efectos de GLP-1 y GIP son dependientes de la glucosa, de modo que cuando las concentraciones de glucosa en sangre son bajas, no se observa estimulación de la liberación de insulina y supresión de la secreción de glucagón por GLP-1. Tanto para GLP-1 como para GIP, la estimulación de la liberación de insulina aumenta a medida que la glucosa se eleva por encima de las concentraciones normales. Más lejos el GLP-1 no altera la

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>

respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia. La actividad de GLP-1 y GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para producir productos inactivos. La sitagliptina previene la hidrólisis de las hormonas incretinas por DPP-4, aumentando así las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al mejorar los niveles activos de incretina, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y disminuye los niveles de glucagón de una manera dependiente de la glucosa. En pacientes con diabetes tipo 2 con hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón conducen a una menor hemoglobina A1c (HbA1c) y menores concentraciones de glucosa en ayunas y posprandiales. El mecanismo dependiente de la glucosa de la sitagliptina es distinto del mecanismo de las sulfonilureas, que aumentan la secreción de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos y pueden provocar 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 estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9 a concentraciones terapéuticas.


En un estudio de dos días en sujetos sanos, la sitagliptina sola aumentó las concentraciones activas de GLP1, mientras que la metformina sola aumentó las concentraciones activas y totales de GLP-1 en grados similares.

#### Eficacia clínica y seguridad

En general, la sitagliptina mejoró el control glucémico cuando se utilizó como monoterapia o en tratamiento combinado (ver Tabla 2).

Se realizaron dos estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de la monoterapia con sitagliptina. El tratamiento con sitagliptina a 100 mg una vez al día como monoterapia proporcionó mejorías significativas en la HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la glucosa posprandial de 2 horas (GPP de 2 horas), en comparación con placebo en dos estudios, uno de 18 y otro de 24 semanas de duración. Se observó una mejora de los marcadores sustitutos de la función de las células beta, incluida la  $\beta$  HOMA (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), la proporción de proinsulina a insulina y las medidas de respuesta de las células beta de la prueba de tolerancia a las comidas muestreadas con frecuencia. La incidencia observada de hipoglucemia en pacientes tratados con sitagliptina fue similar a placebo. El peso corporal no aumentó desde el inicio con el tratamiento con sitagliptina en ninguno de los estudios, en comparación con una pequeña reducción en los pacientes que recibieron placebo.

Sitagliptina 100 mg una vez al día proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos en comparación con placebo en un estudio de 24 semanas de sitagliptina como tratamiento complementario en combinación con pioglitazona. El cambio respecto al valor basal en el peso corporal fue similar para los pacientes tratados con sitagliptina

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>

en relación con placebo. En estos estudios se notificó una incidencia similar de hipoglucemia en pacientes tratados con sitagliptina o placebo.

Se diseñó un estudio controlado con placebo de 24 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a glimepirida sola. La adición de sitagliptina conduce a glimepirida sola mejoras significativas en los parámetros glucémicos. Los pacientes tratados con sitagliptina tuvieron un aumento modesto en el peso corporal en comparación con los que recibieron placebo.


Se diseñó un estudio controlado con placebo de 24 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la insulina (a una dosis estable durante al menos 10 semanas). En pacientes que tomaban insulina premezclada, la dosis media diaria fue de 70,9 U/día. En pacientes que tomaban insulina no premezclada (intermedia/de acción prolongada), la dosis diaria media fue de 44,3 U/día.

La adición de sitagliptina a la insulina proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos. No hubo cambios significativos desde el inicio en el peso corporal en ninguno de los grupos.

#### **Resultados de HbA1c en monoterapia controlada con placebo y estudios de terapia combinada \***

<b>Estudiar</b>	<b>HbA1c basal media</b>	<b>Cambio medio respecto a la HbA1c basal (%)</b>	<b>Cambios medios corregidos con placebo en la HbA1c (%) (IC del 95%)</b>
<b>Estudios de monoterapia</b>			
Sitagliptina 100 mg una vez al día <sup>§</sup> (n=193)	8.0	-0.5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,4)
Sitagliptina 100 mg una vez al día <sup>%</sup> (n=229)	8.0	-0.6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,6)
<b>Estudios de terapia combinada</b>			
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadido al tratamiento con pioglitazona en curso <sup>%</sup> (n=163)	8.1	-0.9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadido al tratamiento con glimepirida en curso <sup>%</sup> (n=102)	8.4	-0.3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,3)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadido al tratamiento con insulina en curso (+/- metformina) <sup>%</sup> (N=305)	8.7	-0.6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡¶</sup> (-0,7, -0,4)

\* Todos los pacientes tratados población (un análisis de intención de tratar).

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>


† Mínimos cuadrados significa ajustado por el estado previo del tratamiento anti hiperglucémico y el valor inicial.

‡  $p < 0,001$  en comparación con placebo o placebo + tratamiento combinad § HbA1c (%) en la semana 18. % HbA1c (%) en la semana 24. # HbA1c (%) en la semana 26.

¶

Se diseñó un estudio controlado con metformina activa de 24 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina 100 mg una vez al día ( $n = 528$ ) en comparación con metformina ( $n = 522$ ) en pacientes con control glucémico inadecuado con dieta y ejercicio y que no estaban en terapia antihiperglucémica (fuera de la terapia durante al menos 4 meses). La dosis media de metformina fue de aproximadamente 1.900 mg por día. La reducción de la HbA1c con respecto a los valores basales medios del 7,2 % fue del -0,43 % para la sitagliptina y del -0,57 % para la metformina (según el análisis del protocolo). La incidencia global de reacciones adversas gastrointestinales consideradas como relacionadas con el fármaco en pacientes tratados con sitagliptina fue 2,7 % en comparación con 12,6 % en pacientes tratados con metformina. La incidencia de hipoglucemia no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (sitagliptina, 1,3 %; metformina, 1,9%). El peso corporal disminuyó desde el inicio en ambos grupos (sitagliptina, -0,6 kg; metformina -1,9 kg). En un estudio que comparó la eficacia y seguridad de la adición de glipizida (una sulfonilurea) en pacientes con control glucémico inadecuado en monoterapia con metformina, glipizida podría reducir la HbA1c. La dosis media de glipizida utilizada en el grupo de comparación fue de 10 mg por día, y aproximadamente el 40 % de los pacientes requirieron una dosis de glipizida de  $\leq 5$  mg/día durante todo el estudio.

Se diseñó un estudio controlado con placebo de 24 semanas en el que participaron 660 pacientes para evaluar la eficacia y seguridad de la sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la insulina glargina durante la intensificación del tratamiento con insulina. La HbA1c basal fue del 8,74 % y la dosis basal de insulina fue de 37 UI/día. Los pacientes recibieron instrucciones de ajustar su dosis de insulina glargina en función de los valores de glucosa en ayunas por punción en el dedo. En la semana 24, el aumento en la dosis diaria de insulina fue de 19 UI/día en pacientes tratados con sitagliptina y de 24 UI/día en pacientes tratados con placebo. La reducción de la HbA1c en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina fue del -1,31 % en comparación con el -0,87 % en los pacientes tratados con placebo e insulina, una diferencia del -0,45 % [IC del 95 %: 0,60, -0,29]. La incidencia de hipoglucemia fue del 25,2 % en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina y del 36,8 % en los pacientes tratados con placebo e insulina. La diferencia se debió principalmente a un mayor porcentaje de pacientes en el grupo placebo que experimentaron 3 o más episodios de hipoglucemia (9,4 frente a 19,1 %). No hubo diferencias en la incidencia de hipoglucemia grave.

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>


Se realizó un estudio que comparó sitagliptina a 25 o 50 mg una vez al día con glipizida a 2,5 a 20 mg/día en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. En este estudio participaron 423 pacientes con insuficiencia renal crónica (tasa de filtración glomerular estimada < 50 ml/min). Después de 54 semanas, la reducción media desde el inicio en HbA1c fue del 0,76 % con sitagliptina y - 0,64 % con glipizida (análisis por protocolo). En este estudio, el perfil de eficacia y seguridad de sitagliptina a 25 o 50 mg una vez al día fue generalmente similar al observado en otros estudios de monoterapia en pacientes con función renal normal. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (6,2 %) fue significativamente menor que en el grupo de glipizida (17,0 %). También hubo una diferencia significativa entre los grupos con respecto al cambio desde el peso corporal inicial (sitagliptina -0,6 kg; glipizida +1,2 kg).

Otro estudio que comparó sitagliptina a 25 mg una vez al día con glipizida a 2,5 a 20 mg/día se realizó en 129 pacientes con ERT que estaban en diálisis. Después de 54 semanas, la reducción media desde el inicio en HbA1c fue de -0,72 % con sitagliptina y 0,87 % con glipizida. En este estudio, el perfil de eficacia y seguridad de sitagliptina a 25 mg una vez al día fue generalmente similar al observado en otros estudios de monoterapia en pacientes con función renal normal. La incidencia de hipoglucemia no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (sitagliptina, 6,3 %; glipizida, 10,8 %).

En otro estudio en el que participaron 91 pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min), la seguridad y tolerabilidad del tratamiento con sitagliptina a dosis de 25 o 50 mg una vez al día fueron generalmente similares a placebo. Además, después de 12 semanas, las reducciones medias de HbA1c (sitagliptina -0,59 %; placebo -0,18 %) y GPA (sitagliptina -25,5 mg/dl; placebo -3,0 mg/dl) fueron generalmente similares a las observadas en otros estudios de monoterapia en pacientes con función renal normal (ver sección 5.2).

El TECOS fue un estudio aleatorizado en 14.671 pacientes de la población por intención de tratar con una HbA1c de  $\geq$  del 6,5 al 8,0 % con enfermedad CV establecida que recibieron sitagliptina (7.332) 100 mg diarios (o 50 mg diarios si la TFGe basal fue  $\geq$  30 y < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o placebo (7.339) añadido a la atención habitual dirigida a los estándares regionales de HbA1c y CV. Los pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> no debían ser incluidos en el estudio. La población de estudio incluyó 2.004 pacientes  $\geq$  75 años de edad y 3.324 pacientes con insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

En el transcurso del estudio, la diferencia global estimada de medias (DE) en HbA1c entre los grupos de sitagliptina y placebo fue del 0,29 % (0,01), IC del 95 % (-0,32; -0,27); p < 0,001.

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>

El criterio de valoración cardiovascular primario fue un compuesto de la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable. Los criterios de valoración cardiovasculares secundarios incluyeron la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal; primera aparición de los componentes individuales del compuesto primario; mortalidad por todas las causas; y los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca congestiva.

Después de una mediana de seguimiento de 3 años, la sitagliptina, cuando se añadió a la atención habitual, no aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares adversos graves ni el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con la atención habitual sin sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2

#### **Tasas de resultados cardiovasculares compuestos y resultados secundarios clave**

<b>Sitagliptina 100 mg</b>		<b>Placebo</b>		<b>Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)</b>	<b>† de valor p</b>	
<b>n (%)</b>	<b>Tasa de incidencia por 100 pacientes-año *</b>	<b>n (%)</b>	<b>Tasa de incidencia por 100 paciente-años *</b>			
<b>Análisis en la población por intención de tratar</b>						
<b>Número de pacientes</b>	7,332		7,339			
<b>Criterio de valoración compuesto primario</b> (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2	0.98 (0.891.08)	< 0,001
<b>Extremo compuesto secundario</b>	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6	0.99 (0.891.10)	< 0,001



**CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED**

**GLYCEDIL**

**SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG**

(Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal)						
<b>Resultado secundario</b>						
Muerte cardiovascular	380 (5.2)	1.7	366 (5.0)	1.7	1.03 (0.891.19)	0.711
Todo infarto de miocardio (mortal y no mortal)	300 (4.1)	1.4	316 (4.3)	1.5	0.95 (0.811.11)	0.487
Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales)	178 (2.4)	0.8	183 (2.5)	0.9	0.97 (0.791.19)	0.760
Hospitalización por angina inestable	116 (1.6)	0.5	129 (1.8)	0.6	0.90 (0.701.16)	0.419
Muerte por cualquier causa	547 (7.5)	2.5	537 (7.3)	2.5	1.01 (0.901.14)	0.875
Hospitalización por insuficiencia cardíaca ‡	228 (3.1)	1.1	229 (3.1)	1.1	1.00 (0.831.20)	0.983

\* La tasa de incidencia por 100 pacientes-año se calcula como  $100 \times (\text{número total de pacientes con } \geq 1 \text{ evento durante el período de exposición elegible por paciente-año total de seguimiento})$ .

† Basado en un modelo de Cox estratificado por región. Para los criterios de valoración compuestos, los valores p corresponden a una prueba de no inferioridad que busca mostrar que el cociente de riesgos instantáneos es inferior a 1,3. Para todos los demás criterios de valoración, los valores p corresponden a una prueba de diferencias en las tasas de peligro.

‡ El análisis de la hospitalización por insuficiencia cardíaca se ajustó para tener en cuenta los antecedentes de insuficiencia cardíaca al inicio del estudio.


Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con el producto de referencia que contiene sitagliptina en uno o más grupos de la población pediátrica en diabetes mellitus tipo 2

**Propiedades farmacocinéticas:**

Absorción



	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>

Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a sujetos sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas (mediana de Tmax) de 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ , la Cmax fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es de aproximadamente el 87 %. Dado que la administración concomitante de una comida rica en grasas con sitagliptina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética, la sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

El AUC plasmático de sitagliptina aumentó de manera proporcional a la dosis. No se estableció la proporcionalidad de la dosis para la Cmax y la C24 horas (la Cmax aumentó de manera mayor que la dosis proporcional y la C24 horas aumentó de una manera menor que proporcional a la dosis).

#### Biotransformación

La sitagliptina se elimina principalmente sin cambios en la orina, y el metabolismo es una vía menor. Aproximadamente el 79 % de sitagliptina se excreta sin cambios en la orina.

Después de una dosis oral de sitagliptina [ $^{14}\text{C}$ ], aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó como metabolitos de la sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos a niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad plasmática inhibidora de la sitagliptina. Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina fue CYP3A4, con contribución de CYP2C8.

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


#### Distribución

El volumen medio de distribución en estado estacionario después de una dosis intravenosa única de 100 mg de sitagliptina a sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros.

La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a proteínas plasmáticas es baja (38 %).

#### Eliminación

Tras la administración de una dosis oral de sitagliptina [ $^{14}\text{C}$ ] a sujetos sanos, aproximadamente 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en heces (13 %) u orina (87 %) en el plazo de una semana a partir de la administración. La  $t_{1/2}$  terminal aparente después de una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. La sitagliptina se acumula sólo mínimamente con dosis múltiples. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>

La eliminación de sitagliptina se produce principalmente a través de la excreción renal e implica la secreción tubular activa. La sitagliptina es un sustrato para el transportador de aniones orgánicos humanos 3 (hOAT-3), que puede estar implicado en la eliminación renal de la sitagliptina. No se ha establecido la relevancia clínica de hOAT-3 en el transporte de sitagliptina. La sitagliptina es también un sustrato de la glicoproteína p, que también puede estar implicada en la mediación de la eliminación renal de la sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la p-glicoproteína, no redujo el aclaramiento renal de la sitagliptina. La sitagliptina no es un sustrato para transportadores OCT2 u OAT1 o PEPT1/2. In vitro, sitagliptina no inhibió el transporte mediado por OAT3 (IC<sub>50</sub>=160 µM) o p-glicoproteína (hasta 250 µM) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un estudio clínico, la sitagliptina tuvo un pequeño efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que la sitagliptina puede ser un inhibidor leve de la glicoproteína-p.

#### Características en pacientes

La farmacocinética de sitagliptina fue generalmente similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.


#### *Insuficiencia renal*

Se realizó un estudio abierto de dosis única para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica en comparación con sujetos control sanos normales. El estudio incluyó pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, así como pacientes con ERT en hemodiálisis. Además, los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (incluida la ERT) se evaluaron mediante análisis farmacocinéticos poblacionales.

En comparación con los sujetos control sanos normales, 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 relevantes, el ajuste de la dosis en estos pacientes no es necesario.

El AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG  $\geq$  30 a  $<$  45 ml/min) y aproximadamente 4 veces en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG  $<$  30 ml/min), incluso en pacientes con ERT en hemodiálisis.

Sitagliptina se eliminó modestamente mediante hemodiálisis (13,5 % en una sesión de hemodiálisis

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>

de 3 a 4 horas a partir de 4 horas después de la dosis). Para alcanzar concentraciones plasmáticas de sitagliptina similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis más bajas en pacientes con TFG < 45 ml/min

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis de sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación de Child-Pugh  $\leq 9$ ). No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9). Sin embargo, debido a que la sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de la sitagliptina.

#### *Anciano*

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad. La edad no tuvo un impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptina según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II. Los sujetos de edad avanzada (65 a 80 años) tenían aproximadamente un 19 % más de concentraciones plasmáticas de sitagliptina en comparación con los sujetos más jóvenes.

#### *Pediátrico*


No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos.

#### *Otras características del paciente*

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo, la raza o el índice de masa corporal (IMC). Estas características no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitagliptina basado en un análisis compuesto de los datos farmacocinéticos de fase I y en un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II.

### **Datos de seguridad preclínicos:**

Se observó toxicidad renal y hepática en roedores a valores de exposición sistémica 58 veces el nivel de exposición humana, mientras que el nivel sin efecto se encontró a 19 veces el nivel de exposición humana. Se observaron anomalías en los dientes incisivos en ratas a niveles de exposición 67 veces superiores al nivel de exposición clínica; El nivel sin efecto para este hallazgo fue 58 veces mayor basado en el estudio de 14 semanas en ratas. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos. Signos físicos relacionados con el tratamiento transitorio, algunos de los cuales sugieren toxicidad neural, como respiración con la boca abierta, salivación, emesis espumosa blanca, ataxia, se observaron temblores, disminución de la actividad y / o postura encorvada en perros a


	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>

niveles de exposición aproximadamente 23 veces el nivel de exposición clínica. Además, también se observó histológicamente una degeneración del músculo esquelético muy leve a leve a dosis que resultaron en niveles de exposición sistémica de aproximadamente 23 veces el nivel de exposición humana. Se encontró un nivel sin efecto para estos hallazgos a una exposición 6 veces mayor que el nivel de exposición clínica.

No se ha demostrado que la sitagliptina sea genotóxica en estudios preclínicos. La sitagliptina no fue cancerígena en ratones. En ratas, hubo una mayor incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos a niveles de exposición sistémica 58 veces el nivel de exposición humana. Dado que se ha demostrado que la hepatotoxicidad se correlaciona con la inducción de neoplasia hepática en ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en ratas fue probablemente secundario a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Debido al alto margen de seguridad (19 veces a este nivel sin efecto), estos cambios neoplásicos no se consideran relevantes para la situación en humanos.

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

En un estudio de desarrollo pre / postnatal realizado en ratas, la sitagliptina no mostró efectos adversos. Los estudios de toxicidad reproductiva mostraron un ligero aumento de la incidencia de malformaciones costales fetales relacionadas con el tratamiento (costillas ausentes, hipoplásicas y onduladas) en la descendencia de ratas a niveles de exposición sistémica superiores a 29 veces los niveles de exposición humana. La toxicidad materna se observó en conejos a más de 29 veces los niveles de exposición humana. Debido a los altos márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugieren un riesgo relevante para la reproducción humana. La sitagliptina se secreta en cantidades considerables en la leche de ratas lactantes

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>

## 6. Datos farmacéuticos:

### Lista de excipientes

- Microcristalino Celulosa ... BP
- Di Calcio Básico Fosfato ....BP
- Croscarmelosa sodio ....BP
- Povidona (PVP K- 30) ....BP
- Agua Purificada....BP
- Microcristalino Celulosa ....BP
- Silicio coloidal Dióxido ....BP
- Croscarmelosa sodio ....BP
- Estearato de magnesio ....BP....BP
- Lauril fumarato de sodio ....BP
- Opadry II 85F17438 Biege ....BP
- Agua Purificada. .... BP

### Incompatibilidades:

No hay incompatibilidades.

### Período de validez:

24 meses.

### Precauciones especiales para el almacenamiento:

Almacenar en un lugar fresco, seco y oscuro.

### Naturaleza y contenido del envase: 3 x

10 comprimidos en blíster de alu-alu

## 7. Titular de la autorización de comercialización:


**CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED**

PF-23, GIDC Industrial Estate, City-Sanad-II,

Dist-Ahmedabad-382110,

Estado de Gujrat, INDIA

## 8. Número de autorización de comercialización:

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED</b>
	<b>GLYCEDIL</b>
	<b>SITAGLIPTIN TABLETS BP 100 MG</b>

**9. Fecha de la Primera Autorización / Renovación de la Autorización:**

**10. Fecha de revisión del texto:**12-03-2023

**11. Lista de referencias bibliográficas**

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/14248/smpc#gref>

Farmacopea de los Estados Unidos

Farmacopea británica