

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADIMUPLAN 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

ADIMUPLAN 100 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de sitagliptină monohidrat, echivalentul a 100 mg sitagliptină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

ADIMUPLAN 100 mg comprimate filmate:

Comprimat filmat, biconvex, rotund, de culoare brun deschis, marcat cu „ST 100” pe o față; cu diametru 9,7 – 10,6 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ADIMUPLAN 100 mg comprimate filmate este indicat la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2 pentru a îmbunătăți controlul glicemic:

în monoterapie

- la pacienții insuficient controlați numai prin dietă și exerciții fizice și la care metformin este inadecvată din cauza contraindicațiilor sau intoleranței.

ca terapie orală dublă în combinație cu

- metformin atunci când dieta și exercițiile fizice plus metformin în monoterapie nu asigură un control glicemic adecvat.
- o sulfoniluree atunci când dieta și exercițiile fizice plus doza maximă tolerată de sulfoniluree în monoterapie nu asigură un control glicemic adecvat și atunci când metformin este inadecvată din cauza contraindicațiilor sau intoleranței.
- un agonist al receptorilor gamma activați de proliferatorul peroxizomilor (PPAR γ) (adică o tiazolidindionă) atunci când utilizarea unui agonist PPAR γ este adecvată și atunci când dieta și exercițiile fizice, plus agonistul PPAR γ în monoterapie, nu asigură un control glicemic adecvat.

ca terapie orală triplă în combinație cu

- o sulfoniluree și metformin atunci când dieta și exercițiile fizice plus terapia dublă cu aceste medicamente nu asigură un control glicemic adecvat.

- un agonist PPAR γ și metformin atunci când utilizarea unui agonist PPAR γ este adecvată și dieta și exercițiile fizice plus terapia dublă cu aceste medicamente nu asigură un control glicemic adecvat.

ADIMUPLAN 100 mg comprimate filmate este, de asemenea, indicat ca terapie asociată insulinei (cu sau fără metformin) atunci când dieta și exercițiile fizice plus doza stabilă de insulină nu asigură un control glicemic adecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza este de 100 mg sitagliptină o dată pe zi. Atunci când este utilizată în combinație cu metformin și/sau un agonist PPAR γ , doza de metformin și/sau agonist PPAR γ trebuie menținută și sitagliptina trebuie administrată concomitent.

Atunci când sitagliptina este utilizată în combinație cu o sulfoniluree sau insulină, se poate avea în vedere administrarea unei doze mai mici de sulfoniluree sau insulină pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

Dacă se omite o doză de sitagliptină, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Atunci când se ia în considerare utilizarea sitagliptinei în combinație cu un alt medicament antidiabetic, trebuie verificate condițiile sale de utilizare la pacienții cu insuficiență renală.

Pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară [RFG] ≥ 60 până la < 90 ml/minut), nu este necesară ajustarea dozei.

Pentru pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG ≥ 45 la < 60 ml/minut), nu este necesară ajustarea dozei.

Pentru pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG ≥ 30 la < 45 ml/minut), doza de sitagliptină este de 50 mg o dată pe zi.

Pentru pacienții cu insuficiență renală severă (RFG ≥ 15 până la < 30 ml/minut) sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST) (RFG < 15 ml/minut), inclusiv cei care necesită hemodializă sau dializă peritoneală, doza de sitagliptină este de 25 mg o dată pe zi. Tratamentul poate fi administrat fără a se ține cont de calendarul dializei.

Deoarece ajustarea dozei se face în baza funcției renale, evaluarea funcției renale este recomandată înainte de inițierea tratamentului cu sitagliptină și, ulterior, periodic.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Sitagliptina nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă și se recomandă prudență (vezi pct. 5.2).

Cu toate acestea, deoarece sitagliptina este, în principal, eliminată pe cale renală, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică severă să afecteze farmacocinetica sitagliptinei.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea a dozei în funcție de vârstă.

Copii și adolescenți

Sitagliptina nu trebuie utilizată la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani din cauza eficacității insuficiente. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2. Sitagliptina nu a fost studiată la pacienți copii cu vârsta sub 10 ani.

Mod de administrare

Sitagliptina poate fi luată cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Sitagliptina nu trebuie utilizată la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu riscul apariției pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Remisiunea pancreatitei a fost observată după întreruperea administrării sitagliptinei (cu sau fără tratament de susținere), dar au fost raportate cazuri foarte rare de pancreatită necrotică sau hemoragică și/sau deces. În cazul în care se suspectează pancreatita, trebuie întreruptă administrarea ADIMUPLAN 100 mg comprimate filmate și a altor medicamente potențial suspecte; dacă este confirmată pancreatita acută, nu trebuie reluată administrarea ADIMUPLAN 100 mg comprimate filmate. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Hipoglicemie atunci când medicamentul este utilizat în combinație cu alte medicamente antihiperglicemice

În studiile clinice privind sitagliptina în monoterapie și ca parte a terapiei combinate cu medicamente care nu sunt cunoscute a cauza hipoglicemie (adică metformin și/sau un agonist PPAR γ), incidența hipoglicemiei raportată la administrarea sitagliptinei a fost similară cu incidența acesteia la pacienții la care s-a administrat placebo. Hipoglicemia a fost observată atunci când sitagliptina a fost utilizată în combinație cu insulină sau o sulfoniluree. Prin urmare, pentru a reduce riscul de hipoglicemie, se poate lua în considerare administrarea unei doze mai mici de sulfoniluree sau insulină (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Sitagliptina este eliminată pe cale renală. Pentru a atinge concentrații plasmatice de sitagliptină similare celor observate la pacienții cu funcție renală normală, se recomandă doze mai mici la pacienții cu RFG <45 ml/minut, precum și la pacienții cu BRST care necesită hemodializă sau dializă peritoneală (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Atunci când se ia în considerare utilizarea sitagliptinei în combinație cu un alt medicament antidiabetic, trebuie verificate condițiile sale de utilizare la pacienții cu insuficiență renală.

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții grave de hipersensibilitate după punerea pe piață la pacienții tratați cu sitagliptină. Aceste reacții includ anafilaxie, angioedem și afecțiuni exfoliative ale pielii, inclusiv sindromul Stevens-Johnson. Debutul acestor reacții a avut loc în primele 3 luni de la inițierea tratamentului, unele raportări înregistrându-se după administrarea primei doze. Dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate, administrarea sitagliptinei trebuie întreruptă. Trebuie evaluate și alte cauze posibile ale evenimentului, precum și un tratament alternativ pentru diabet.

Pemfigoid bulos

Au existat raportări privind pemfigoidul bulos după punerea pe piață, la pacienții care au administrat inhibitori DPP-4, inclusiv sitagliptină. În cazul în care se suspectează pemfigoid bulos, administrarea sitagliptinei trebuie întreruptă.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra sitagliptinei

Datele clinice descrise mai jos sugerează faptul că riscul de apariție a unor interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu medicamente administrate concomitent este scăzut.

Studiile *in vitro* au arătat că enzima principală responsabilă de metabolismul limitat al sitagliptinei este CYP3A4, cu o contribuție a CYP2C8. La pacienții cu funcție renală normală, metabolismul, inclusiv prin CYP3A4, joacă numai un rol minor în clearance-ul sitagliptinei. Metabolismul poate juca un rol mai important în eliminarea sitagliptinei în contextul insuficienței renale severe sau a bolii renale în stadiu terminal (BRST). Din acest motiv, este posibil ca inhibitorii puternici CYP3A4 (și anume, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicină) să modifice farmacocinetica sitagliptinei la pacienții cu insuficiență renală severă sau BRST. Efectul inhibitorilor puternici ai CYP3A4 în contextul insuficienței renale nu a fost evaluat într-un studiu clinic.

Studiile *in vitro* de transport au arătat că sitagliptina este un substrat pentru glicoproteina p și transportorii-3 de anioni organici (OAT3). Transportul de sitagliptină mediat de OAT3 a fost inhibat *in vitro* de probenecid, deși riscul de interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic este considerat a fi scăzut. Administrarea concomitentă a inhibitorilor OAT3 nu a fost evaluată *in vivo*.

Metformin: Administrarea concomitentă a mai multor doze de metformin 1000 mg cu administrare de două ori pe zi împreună cu sitagliptină 50 mg nu a modificat în mod semnificativ farmacocinetica sitagliptinei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Ciclosporină: A fost efectuat un studiu pentru a evalua efectul ciclosporinei, un inhibitor puternic al glicoproteinei p, asupra farmacocineticii sitagliptinei. Administrarea unei singure doze orale de sitagliptină 100 mg în asociere cu o singură doză orală de ciclosporină 600 mg a crescut ASC și C_{max} a sitagliptinei cu aproximativ 29%, respectiv 68%. Aceste modificări în farmacocinetica sitagliptinei nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic. Clearance-ul renal de sitagliptină nu a fost modificat în mod semnificativ. Prin urmare, nu se anticipează interacțiuni semnificative cu alți inhibitori ai glicoproteinei p.

Efectele sitagliptinei asupra altor medicamente

Digoxină: Sitagliptina a avut un efect minor asupra concentrațiilor plasmatice de digoxină. După administrarea a 0,25 mg digoxină concomitent cu 100 mg sitagliptină, zilnic, timp de 10 zile, ASC plasmatică a digoxinei a crescut, în medie, cu 11%, iar C_{max} , în medie, cu 18%. Nu se recomandă ajustarea dozei de digoxină. Cu toate acestea, pacienții cu risc de toxicitate la digoxină trebuie monitorizați în acest sens atunci când sitagliptina și digoxina sunt administrate concomitent.

Datele *in vitro* sugerează că sitagliptina nu inhibă și nici nu induce izoenzima CYP450. În studiile clinice, sitagliptina nu a modificat semnificativ farmacocinetica metforminului, gliburidei, simvastatinei, rosiglitazinei, warfarinei sau contraceptivelor orale, furnizând dovezi *in vivo* ale unei tendințe scăzute de a determina interacțiuni cu substraturi ale CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 și transportorul de cationi organici (OCT). Sitagliptina poate fi un inhibitor slab al glicoproteinei p *in vivo*.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea sitagliptinei la femeile gravide. Studiile la animal au demonstrat toxicitatea asupra funcției de reproducere, la administrarea în doze mari (vezi pct. 5.3). Riscul posibil la om este necunoscut. Din cauza lipsei datelor la om, sitagliptina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sitagliptina este eliminată în laptele matern uman. Studiile la animal au arătat eliminarea sitagliptinei în laptele matern. Sitagliptina nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Datele referitoare la animal nu sugerează un efect al tratamentului cu sitagliptină asupra fertilității la masculi și femele. Nu sunt disponibile date la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sitagliptina nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, atunci când se conduc mașini sau se utilizează utilaje, trebuie să se țină cont de faptul că au fost raportate amețeli și somnolență.

În plus, pacienții ar trebui să fie avertizați cu privire la riscul apariției hipoglicemiei atunci când sitagliptina este utilizată în combinație cu o sulfoniluree sau cu insulină.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Au fost raportate reacții adverse grave, inclusiv pancreatită și reacții de hipersensibilitate. Hipoglicemia a fost raportată la administrarea în asocieră cu o sulfoniluree (4,7%-13,8%) și insulină (9,6%) (vezi pct. 4.4).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos (Tabelul 1) în funcție de clasa de organe, aparate și sisteme și de frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvent ($\geq 1/10$); frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvent ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rar ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rar ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1. Frecvența reacțiilor adverse identificate în urma studiilor clinice controlate cu placebo privind administrarea sitagliptinei în monoterapie și după experiența de după punerea pe piață

Reacție adversă	Frecvența reacției adverse
Tulburări hematologice și limfatică	
trombocitopenie	Rar
Tulburări ale sistemului imunitar	
reacții de hipersensibilitate, inclusiv răspunsuri anafilactice ^{*,†}	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	
hipoglicemie [†]	Frecvent

Tulburări ale sistemului nervos	
cefalee	Frecvent
amețeli	Mai puțin frecvent
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
boală pulmonară interstițială*	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	
constipație	Mai puțin frecvent
vărsături*	Cu frecvență necunoscută
pancreatită acută* [†]	Cu frecvență necunoscută
pancreatită hemoragică letală și non-letală și necrotică* [†]	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
prurit*	Mai puțin frecvent
angioedem* [†]	Cu frecvență necunoscută
erupție cutanată tranzitorie* [†]	Cu frecvență necunoscută
urticarie* [†]	Cu frecvență necunoscută
vasculită cutanată* [†]	Cu frecvență necunoscută
afecțiuni exfoliative ale pielii, inclusiv sindromul Stevens-Johnson* [†]	Cu frecvență necunoscută
pemfigoid bulos*	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
artralgie*	Cu frecvență necunoscută
mialgie*	Cu frecvență necunoscută
dorsalgie*	Cu frecvență necunoscută
artropatie*	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	
insuficiență renală*	Cu frecvență necunoscută
insuficiență renală acută*	Cu frecvență necunoscută

*Reacțiile adverse au fost identificate prin supravegherea de după punerea pe piață.

[†] **Vezi pct. 4.4.**

[‡] A se vedea *Studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară* de mai jos.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Pe lângă evenimentele adverse legate de medicamente descrise mai sus, evenimentele adverse raportate indiferent de relația cauzală cu medicamentele și care apar la cel puțin 5% și mai mult dintre pacienții tratați cu sitagliptină au inclus infecții ale căilor respiratorii superioare și rinofaringită. Experiențele adverse suplimentare raportate, indiferent de relația cauzală cu medicamentele, care au apărut mai frecvent la pacienții tratați cu sitagliptină (care nu ating nivelul de 5%, dar care apar cu o incidență de >0,5 % mai mare la administrarea sitagliptinei decât cea din grupul de control) au inclus artroză și durere la nivelul extremităților.

Unele reacții adverse au fost observate mai frecvent în studiile de utilizare asociată a sitagliptinei cu alte medicamente antidiabetice decât în studiile de sitagliptină administrată în monoterapie. Acestea au inclus hipoglicemie (foarte frecventă la administrarea asocierii de sulfoniluree și metformin), gripă (frecventă la administrarea cu insulină (cu sau fără metformin)), greață și vărsături (frecvente la administrarea cu metformin), flatulență (frecventă la administrarea cu metformin sau pioglitazonă), constipație (frecventă la administrarea în asociere cu sulfoniluree și metformin), edem periferic (frecvent la administrarea cu pioglitazonă sau asocierea de pioglitazonă și metformin), somnolență și diaree (mai puțin frecvente la administrarea cu metformin) și xerostomie (mai puțin frecventă la administrarea cu insulină (cu sau fără metformin)).

Copii și adolescenți

În studiile clinice cu sitagliptină la pacienții copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 2, cu vârste cuprinse între 10 și 17 ani, profilul reacțiilor adverse a fost comparabil cu cel observat la adulți.

Studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară

Studiul de evaluare a rezultatelor cardiovasculare la administrarea sitagliptinei (TECOS) a inclus 7332 pacienți tratați cu sitagliptină, 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea inițială a eRFG a fost ≥ 30 și < 50 ml/minut și $1,73 \text{ m}^2$) și 7339 pacienți tratați cu placebo în populația cu intenție de tratare.

Ambele tratamente au fost adăugate la îngrijirea obișnuită care vizează standarde regionale pentru factorii de risc HbA_{1c} și cardiovasculari. Incidența generală a evenimentelor adverse grave la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptină a fost similară cu cea observată la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

La populația cu intenție de tratare, dintre pacienții care utilizau insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 2,7 % la pacienții tratați cu sitagliptină și de 2,5% la pacienții tratați cu placebo; în rândul pacienților care nu utilizau insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 1,0% la pacienții tratați cu sitagliptină și de 0,7% la pacienții tratați cu placebo. Incidența evenimentelor de pancreatită confirmată a fost de 0,3% la pacienții tratați cu sitagliptină și de 0,2% la pacienții tratați cu placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În studiile clinice controlate, efectuate la subiecți sănătoși, au fost administrate doze unice de până la 800 mg sitagliptină. În unul dintre studii, la administrarea unei doze de 800 mg sitagliptină, au fost observate creșteri minime ale QTc, care nu au fost considerate relevante din punct de vedere clinic. În studiile clinice nu există experiență cu doze mai mari de 800 mg. În studiile clinice de fază 1, cu administrare de doze repetate, la administrarea sitagliptinei în doze de până la 600 mg pe zi, în intervale de până la 10 zile, și 400 mg pe zi, în intervale de până la 28 zile, nu au fost observate reacții adverse clinice asociate cu doza.

În cazul supradozajului, este rezonabilă aplicarea măsurilor obișnuite de susținere, de exemplu, îndepărtarea substanței neabsorbite din tractul gastro-intestinal, monitorizare clinică (inclusiv efectuarea unei electrocardiogramme) și, dacă este necesar, instituirea tratamentului de susținere. Sitagliptina se elimină în proporție mică prin dializă. În studii clinice, într-o ședință de 3 până la 4 ore de hemodializă, a fost îndepărtată aproximativ 13,5 % din doză. Dacă este clinic necesar, trebuie avută

în vedere hemodializa prelungită. Nu se cunoaște dacă sitagliptina este dializabilă prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4), codul ATC: A10BH01.

Mecanism de acțiune

Sitagliptina face parte dintr-o clasă de medicamente antihyperglicemice orale, denumită inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4). Ameliorarea controlului glicemic observată la administrarea acestui medicament poate fi mediată prin creșterea valorilor hormonilor incretinici activi. Hormonii incretinici, care includ peptidul 1 glucagon-like (PGL-1) și polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză (IGT), sunt eliberați din intestin pe tot parcursul zilei, iar concentrațiile lor cresc ca răspuns la ingestia de alimente. Acești hormoni fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Atunci când concentrațiile glucozei în sânge sunt normale sau crescute, PGL-1 și IGT cresc sinteza și eliberarea insulinei din celulele beta pancreatice, prin căi de semnalizare intracelulară care implică AMP-ul ciclic. Tratamentul cu PGL-1 sau cu inhibitori ai DPP-4 în model animal de diabet zaharat de tip 2 a demonstrat îmbunătățirea răspunsului celulelor beta la glucoză și stimularea biosintezei și eliberării insulinei. În cazul unor concentrații mai mari de insulină, preluarea glucozei în țesuturi este crescută. În plus, PGL-1 reduce secreția de glucagon din celulele alfa pancreatice. Concentrațiile reduse de glucagon, împreună cu concentrațiile mai mari de insulină, duc la o producție hepatică mai redusă de glucoză, determinând scăderea glicemiei. Efectele PGL-1 și IGT sunt dependente de glucoză, astfel încât, atunci când concentrațiile glucozei în sânge sunt mici, nu se observă stimularea eliberării de insulină și supresia secreției de glucagon de către PGL-1. Atât pentru PGL-1, cât și pentru IGT, stimularea eliberării de insulină este intensificată atunci când valoarea glucozei crește peste concentrațiile normale. În plus, PGL-1 nu afectează răspunsul normal al glucagonului la hipoglicemie. Activitatea PGL-1 și IGT este limitată de enzima DPP-4, care hidrolizează rapid hormonii incretinici în metaboliți inactivi. Sitagliptina împiedică hidroliza hormonilor incretinici de către DPP-4, crescând astfel concentrațiile plasmatice ale formelor active de PGL-1 și IGT. Prin creșterea valorilor hormonilor incretinici activi, sitagliptina crește eliberarea de insulină și scade valorile de glucagon, într-un mod dependent de glucoză. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu hyperglicemie, aceste modificări ale valorilor insulinei și glucagonului determină scăderea hemoglobinei A_{1c} (HbA_{1c}) și scăderea glicemiei à jeun și postprandiale. Mecanismul dependent de glucoză al sitagliptinei este diferit de mecanismul sulfonilureelor, care crește secreția de insulină, chiar dacă valorile glucozei sunt mici, și poate determina hipoglicemie la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și la subiecții normali. Sitagliptina este un inhibitor potent și înalt selectiv al enzimei DPP-4 și la concentrații terapeutice nu inhibă enzimele înrudite DPP-8 sau DPP-9.

Într-un studiu cu durata de două zile, efectuat la subiecți sănătoși, sitagliptina administrată în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1, în timp ce metforminul administrat în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1 și ale PGL-1 total în proporții similare. Administrarea asociată de sitagliptină și metformin a avut un efect aditiv asupra concentrațiilor formei active de PGL-1. Sitagliptina, dar nu și metformin, a crescut concentrațiile formei active de IGT.

Eficacitate și siguranță clinică

În general, sitagliptina a îmbunătățit controlul glicemic atunci când a fost utilizat în monoterapie sau sub forma unui tratament combinat la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2 (vezi Tabelul 2). Pentru evaluarea eficacității și siguranței monoterapiei cu sitagliptină au fost efectuate două studii. Tratamentul cu sitagliptină în doză de 100 mg administrată o dată pe zi în monoterapie a fost asociat cu ameliorări semnificative, comparativ cu placebo, ale valorilor HbA_{1c}, ale glicemiei à jeun (GJ) și

ale glicemiei determinate la 2 ore postprandial (GPP la 2 ore) în cadrul a două studii clinice, unul cu durată de 18 săptămâni și celălalt cu durată de 24 săptămâni. S-a observat îmbunătățirea markerilor surogat ai funcției celulelor beta, inclusiv HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β – Modelul β de evaluare a homeostaziei), raportul proinsulină-insulină și parametri de responsivitate a celulelor beta din cadrul testului de toleranță la glucoză cu determinări frecvente. Incidența observată a hipoglicemiei la pacienții tratați cu sitagliptină a fost similară cu placebo. În cursul tratamentului cu sitagliptină, greutatea corporală nu a crescut față de cea inițială în niciunul dintre studii, comparativ cu o ușoară scădere înregistrată la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

În cadrul a două studii clinice cu durată de 24 săptămâni în care sitagliptina a fost utilizată ca tratament adăugat, într-unul în asociere cu metformin și în celălalt în asociere cu pioglitazonă, sitagliptina în doză de 100 mg o dată pe zi a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici în comparație cu placebo. Modificarea greutății corporale față de momentul inițial a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptină comparativ cu placebo. În aceste studii, incidența hipoglicemiei raportate a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptină, comparativ cu placebo.

Un studiu clinic cu durată de 24 săptămâni, controlat cu placebo, a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinei (100 mg o dată pe zi) adăugată la glimepiridă în monoterapie sau glimepiridă în asociere cu metformin. Adăugarea sitagliptinei fie la glimepiridă în monoterapie, fie la glimepiridă și metformin, a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Pacienții tratați cu sitagliptină au prezentat o creștere modestă a greutății corporale comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo.

Un studiu clinic cu durată de 26 săptămâni, controlat cu placebo, a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinei (100 mg o dată pe zi) adăugată la asocierea dintre pioglitazonă și metformin. Adăugarea sitagliptinei la pioglitazonă și metformin a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Modificarea greutății corporale față de valoarea inițială a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptină comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. Incidența hipoglicemiei a fost de asemenea similară la pacienții tratați cu sitagliptină sau cu placebo.

Un studiu clinic cu durată de 24 săptămâni, controlat cu placebo, a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinei (100 mg o dată pe zi) adăugată la insulină (la o doză stabilă pentru cel puțin 10 săptămâni), cu sau fără metformin (cel puțin 1500 mg). La pacienții care utilizau insulină premixată, doza zilnică medie a fost de 70,9 U pe zi. La pacienții care utilizau insulină non-premixată (cu durată de acțiune intermediară/lungă), doza zilnică medie a fost de 44,3 U pe zi. Adăugarea sitagliptinei la insulină a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Nu a existat nicio modificare semnificativă a greutății corporale față de valoarea inițială în niciunul dintre grupuri.

Într-un studiu clinic cu design factorial, cu durată de 24 săptămâni, controlat cu placebo, administrarea inițială de sitagliptină 50 mg de două ori pe zi în asociere cu metformin (500 mg sau 1000 mg de două ori pe zi) a determinat îmbunătățiri semnificative ale valorilor parametrilor glicemici, comparativ cu fiecare administrare a acestora în monoterapie. Scăderea greutății corporale în cazul administrării sitagliptinei în asociere cu metformin a fost similară cu cea observată la administrarea metforminului în monoterapie sau la administrarea placebo; la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptină în monoterapie, nu s-a înregistrat nicio modificare față de valoarea inițială. Incidența hipoglicemiei în cadrul grupurilor de tratament a fost similară.

Tabelul 2. Rezultatele HbA_{1c} în studii controlate cu placebo, în care s-a administrat monoterapie și tratament asociat*

Studiul	Valoare medie inițială HbA _{1c} (%)	Modificare medie față de momentul inițial a HbA _{1c} (%) [†]	Modificare medie cu corecție a placebo a HbA _{1c} (%) [†] (ÎI 95%)
Studii cu administrare în monoterapie			
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi [§] (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8, -0,4)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi ^l (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0, -0,6)
Studiul	Valoare medie inițială HbA _{1c} (%)	Modificare medie față de momentul inițial a HbA _{1c} (%) [†]	Modificare medie cu corecție a placebo a HbA _{1c} (%) [†] (ÎI 95%)
Studii cu tratament asociat			
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugat la tratament curent cu metformin ^l (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugat la tratament curent cu pioglitazonă ^l (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugat la tratament curent cu glimepiridă [□] (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugat la tratament curent cu glimepiridă + metformin ^l (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugat la tratament curent cu pioglitazonă + metformin [#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0, -0,5)
Tratament inițial (de două ori pe zi) ^l : Sitagliptină 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Tratament inițial (de două ori pe zi) ^l : Sitagliptină 50 mg + metformin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugat la tratament curent cu insulină (+/- metformin) ^l (N=305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 ^{‡,¶} (-0,7, -0,4)

* Toți pacienții din populația tratată (o analiză intenție-de-tratament).

[†] Media celor mai mici pătrate ajustată pentru statusul anterior terapiei antihiperglicemice și valorii inițiale.

[‡]p<0,001 comparativ cu placebo sau placebo + tratament combinat.

[§]HbA_{1c} (%) în săptămâna 18.

[†]HbA_{1c} (%) în săptămâna 24.

[#]HbA_{1c} (%) în săptămâna 26.

[¶]Media celor mai mici pătrate ajustată pentru utilizarea metforminului la Vizita 1 (da/nu), utilizarea insulinei la Vizita 1 (pre-mixat comparativ cu non-pr-mixat [cu durată de acțiune intermediară sau lungă]) și valoarea inițială. Tratamentul în funcție de interacțiuni stratificate (metformin și insulină) nu a fost semnificativ (p >0,10).

Un studiu cu durata de 24 săptămâni, controlat activ (cu metformin), a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinei 100 mg o dată pe zi (N=528), comparativ cu metformin (N=522), la pacienții cu control glicemic inadecvat prin dietă și exercițiu fizic și cărora nu li se administrează tratament antihiperglicemic (nu li s-a administrat tratament de cel puțin 4 luni). Doza medie de metformin a fost de aproximativ 1900 mg pe zi. Scăderea valorii HbA_{1c} față de valorile medii inițiale de 7,2% a fost de -0,43% pentru sitagliptină și -0,57 % pentru metformin (per analiză protocol). Incidența globală a reacțiilor adverse gastro-intestinale considerate ca fiind legate de administrarea medicamentului a fost de 2,7% la pacienții tratați cu sitagliptină, comparativ cu 12,6% la pacienții tratați cu metformin. Incidența hipoglicemiei nu a fost diferită în mod semnificativ între cele două grupuri de tratament (sitagliptină, 1,3 %; metformin, 1,9 %). Greutatea corporală a scăzut față de valoarea inițială în ambele grupuri de tratament (sitagliptină, -0,6 kg; metformin, - 1,9 kg).

Într-un studiu care a comparat eficacitatea și siguranța asocierii sitagliptinei 100 mg administrată o dată pe zi sau glipizidă (o sulfoniluree) la pacienții cu control glicemic inadecvat sub monoterapia cu metformin, sitagliptina a fost similară glipizidei în reducerea HbA_{1c}. Doza medie de glipizidă utilizată în grupul comparator a fost de 10 mg pe zi, aproximativ 40% dintre pacienți necesitând o doză de glipizidă ≤5 mg pe zi de-a lungul studiului. Cu toate acestea, mai mulți pacienți din grupul tratat cu sitagliptină au întrerupt tratamentul din cauza lipsei eficacității față de grupul tratat cu glipizidă. Pacienții care au fost tratați cu sitagliptină au prezentat o reducere medie semnificativă a greutății corporale față de valoarea inițială comparativ cu o creștere semnificativă în greutate a pacienților cărora li s-a administrat glipizidă (-1,5 comparativ cu +1,1 kg). În acest studiu, raportul proinsulină/insulină, un marker al eficienței sintezei și eliberării insulinei, a fost îmbunătățit la administrarea de sitagliptină și deteriorat la administrarea glipizidei. Incidența hipoglicemiei în grupul tratat cu sitagliptină (4,9 %) a fost semnificativ mai mică decât în grupul tratat cu glipizidă (32,0 %).

Un studiu clinic controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, care a inclus 660 de pacienți, a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța economisirii insulinei în cazul administrării de sitagliptinei (100 mg o dată pe zi) împreună cu insulină glargin, cu sau fără metformin (cel puțin 1500 mg), în timpul intensificării tratamentului cu insulină. Valoarea inițială a HbA_{1c} a fost 8,74% și valoarea inițială a dozei de insulină a fost 37 UI/zi. Pacienții au fost instruiți să-și determine doza de insulină glargin pe baza valorilor glicemiei din sângele capilar în condiții de repaus alimentar. În săptămâna 24, creșterea dozei zilnice de insulină a fost de 19 UI/zi la pacienții tratați cu sitagliptină și de 24 UI/zi la pacienții tratați cu placebo. Reducerea valorii HbA_{1c} la pacienții tratați cu sitagliptină și insulină (cu sau fără metformin) a fost de -1,31%, comparativ cu -0,87% la pacienții tratați cu placebo și insulină (cu sau fără metformin), o diferență de -0,45% [Î 95%: -0,60, -0,29]. Incidența hipoglicemiei a fost de 25,2% la pacienții tratați cu sitagliptină și insulină (cu sau fără metformin) și 36,8% la pacienții tratați cu placebo și insulină (cu sau fără metformin). Diferența s-a datorat, în principal, unui procent mai mare al pacienților din grupul placebo care au experimentat 3 sau mai multe episoade de hipoglicemie (9,4 comparativ cu 19,1%). Nu a existat nicio diferență privind incidența hipoglicemiei severe.

Un studiu care a comparat administrarea de sitagliptină 25 sau 50 mg o dată pe zi cu cea de glipizidă 2,5 până la 20 mg pe zi a fost efectuat la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă. Acest studiu a inclus 423 pacienți cu insuficiență renală cronică (valoarea estimată a ratei de filtrare glomerulară <50 ml/minut). După 54 săptămâni, reducerea medie a valorii HbA_{1c} față de valorile

inițiale a fost de -0,76% pentru sitagliptină și -0,64% pentru glipizidă (analiză per protocol). În acest studiu, eficacitatea și profilul de siguranță ale administrării de sitagliptină 25 sau 50 mg o dată pe zi au fost, în general, similare celor observate în alte studii de monoterapie efectuate la pacienți cu funcția renală normală. Incidența hipoglicemiei în grupul tratat cu sitagliptină (6,2 %) a fost semnificativ mai mică decât în grupul tratat cu glipizidă (17,0 %). De asemenea, a existat o diferență semnificativă între grupuri privind modificarea greutateii corporale față de valoarea inițială (-0,6 kg pentru sitagliptină; +1,2 kg pentru glipizidă).

Un alt studiu care a comparat administrarea de sitagliptină 25 mg o dată pe zi cu cea de glipizidă 2,5 până la 20 mg pe zi a fost efectuat la 129 pacienți cu BRST care efectuau dializă. După 54 săptămâni, reducerea medie a valorii HbA_{1c} față de valorile inițiale a fost de -0,72% pentru sitagliptină și -0,87% pentru glipizidă. În acest studiu, eficacitatea și profilul de siguranță ale administrării de sitagliptină 25 mg o dată pe zi au fost, în general, similare celor observate în alte studii de monoterapie efectuate la pacienți cu funcția renală normală. Incidența hipoglicemiei nu a fost diferită în mod semnificativ între cele două grupuri de tratament (sitagliptină, 6,3%; glipizidă, 10,8%).

Într-un alt studiu care a inclus 91 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și cu insuficiență renală cronică (clearance-ul creatininei <50 ml/minut), siguranța și tolerabilitatea tratamentului cu sitagliptină 25 sau 50 mg o dată pe zi au fost, în general, similare cu placebo. În plus, după 12 săptămâni, reducerile medii ale valorilor HbA_{1c} (sitagliptină, -0,59 %; placebo, -0,18 %) și GJ (sitagliptină, -25,5 mg/dl; placebo, -3,0 mg/dl) au fost, în general, similare celor observate în alte studii de monoterapie efectuate la pacienți cu funcția renală normală (vezi pct. 5.2).

TECOS a fost un studiu randomizat, care a inclus 14671 pacienți din populația cu intenție de tratament, cu o valoare a HbA_{1c} ≥6,5 până la 8% cu boală CV confirmată, care au utilizat sitagliptină (7332) 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a eRFG a fost ≥30 și <50 ml/min și 1,73 m²) sau placebo (7339) adăugate la schema terapeutică obișnuită care urmărește standardele regionale pentru valorile HbA_{1c} și factorii de risc cardiovasculari. Pacienții cu o valoare a eRFG <30 ml/minut și 1,73 m² nu au fost incluși în studiu. Populația de studiu a cuprins 2004 pacienți, cu vârsta ≥75 ani, și 3324 pacienți cu insuficiență renală (eRFG <60 ml/minut și 1,73 m²).

Pe parcursul studiului, diferența globală medie estimată (SD) a valorii HbA_{1c} între grupurile care au utilizat sitagliptină și placebo a fost de 0,29% (0,01), IÎ 95% (-0,32, -0,27); p < 0,001.

Criteriul final principal de evaluare cardiovasculară a fost o asociere a primei apariții a decesului din cauze cardiovasculare, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru angină instabilă. Criteriile finale secundare de evaluare cardiovasculară au inclus prima apariție a decesului din cauze cardiovasculare, infarct miocardic neletal sau accident vascular cerebral neletal; prima apariție a componentelor individuale ale obiectivului primar compus; mortalitatea determinată de toate cauzele; internări în spital pentru insuficiența cardiacă congestivă.

După o perioadă mediană de monitorizare de 3 ani, atunci când a fost adăugată la schema terapeutică obișnuită, sitagliptina nu a crescut riscul de reacții adverse cardiovasculare majore sau riscul de spitalizare pentru insuficiența cardiacă comparativ cu schema terapeutică obișnuită fără sitagliptină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (Tabelul 3).

Tabelul 3. Ratele de apariție a efectelor cardiovasculare compuse și efectele secundare cheie

	Sitagliptină 100 mg	Placebo	Risc relativ	
--	---------------------	---------	--------------	--

	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient- ani*	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient- ani*	(Î 95%)	Valoar e p [†]
Analiza la populația cu intenție de tratament						
Număr de pacienți	7332		7339			
Criterii finale principale compuse (deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal, sau spitalizare pentru angină instabilă)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Criterii finale secundare compuse (deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, sau accident vascular cerebral neletal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Rezultat secundar						
Deces cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Toate tipurile de infarct miocardic (letal și neletal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Toate tipurile de accident vascular cerebral (letal și neletal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Spitalizare pentru angină instabilă	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Deces din alte cauze	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Rata incidenței la 100 pacient-ani este calculată ca $100 \times (\text{numărul total de pacienți care prezintă } \geq 1 \text{ eveniment pe parcursul perioadei de expunere eligibile pe numărul total de pacient-ani de monitorizare})$.

[†] Bazat pe modelul Cox, stratificat în funcție de regiune. Pentru criteriile finale de evaluare compuse, valorile p corespund unui test de non-inferioritate care încearcă să demonstreze că indicele de risc este mai mic de 1,3. Pentru toate celelalte criterii finale de evaluare, valorile p corespund unui test al diferențelor privind indicii de risc.

[‡] Analiza spitalizării pentru insuficiență cardiacă a fost ajustată pentru pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă la momentul inițial.

Copii și adolescenți

A fost efectuat un studiu dublu-orb, cu durata de 54 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța sitagliptinei 100 mg o dată pe zi la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani), cu diabet zaharat de tip 2, cărora nu li s-a administrat terapie antihiperglicemică timp de minimum

12 săptămâni (cu HbA1c 6,5% până la 10%) sau cărora li s-a administrat o doză stabilă de insulină timp de minimum 12 săptămâni (cu HbA1c 7% până la 10%). Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra sitagliptină 100 mg o dată pe zi sau placebo timp de 20 săptămâni. Valoarea medie inițială HbA1c a fost de 7,5%. Tratatamentul cu sitagliptină 100 mg nu a determinat o îmbunătățire semnificativă a HbA1c la 20 săptămâni. Scăderea HbA1c la pacienții tratați cu sitagliptină (N=95) a fost de 0,0% comparativ cu 0,2% la pacienții tratați cu placebo (N=95), o diferență de -0,2% (ÎI 95%: -0,7, 0,3). A se vedea pct. 4.2.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a unei doze de 100 mg la subiecți sănătoși, sitagliptina a fost absorbită rapid, cu concentrații plasmatice maxime (T_{max} median) care apar 1 până la 4 ore după administrarea dozei, ASC plasmatică medie a sitagliptinei a fost de 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$, C_{max} a fost de 950 nM. Biodisponibilitatea absolută a sitagliptinei este de aproximativ 87%. Deoarece administrarea sitagliptinei împreună cu o masă bogată în grăsimi nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii, sitagliptina poate fi administrat cu sau fără alimente.

ASC plasmatică a sitagliptinei a crescut într-o manieră proporțională cu doza. Proporționalitatea cu doza nu a fost stabilită pentru C_{max} și C_{24hr} (C_{max} a crescut într-o manieră mai mare decât proporțional cu doza și C_{24hr} a crescut într-o manieră mai mică decât proporțional cu doza).

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru după o singură doză intravenoasă de 100 mg de sitagliptină, la subiecți sănătoși, este de aproximativ 198 litri. Frația de sitagliptină legată în mod reversibil de proteinele plasmatice este scăzută (38%).

Metabolizare

Sitagliptina este eliminată, în principal, nemetabolizată în urină, iar metabolizarea constituie o cale minoră de eliminare. Aproximativ 79% din sitagliptină se excretă nemetabolizată în urină.

În urma unei doze orale de sitagliptină [^{14}C], aproximativ 16% din radioactivitate a fost excretată sub formă de metaboliți ai sitagliptinei. Au fost detectați șase metaboliți în cantități foarte mici, care nu se preconizează că vor contribui la activitatea inhibitorie DPP-4 a sitagliptinei. Studiile *in vitro* au indicat faptul că enzima primară responsabilă de metabolismul limitat al sitagliptinei a fost CYP3A4, cu contribuția CYP2C8.

Datele *in vitro* au arătat că sitagliptina nu este un inhibitor al izozimelor CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 sau 2B6 și nu este un inductor al CYP3A4 și CYP1A2.

Eliminare

După administrarea unei doze orale de sitagliptină [^{14}C] la subiecți sănătoși, aproximativ 100% din radioactivitatea administrată a fost eliminată în fecale (13%) sau urină (87%) în decurs de o săptămână de la administrare. Timpul aparent de înjumătățire plasmatică $t_{1/2}$, după o doză orală de sitagliptină 100 mg, a fost de aproximativ 12,4 ore. Sitagliptina se acumulează doar la nivel minim, la administrarea de doze multiple. Clearance-ul renal a fost de aproximativ 350 ml/minut. Eliminarea sitagliptinei, are loc, în principal, pe cale renală și implică secreție tubulară activă. Sitagliptina este un substrat pentru transportorul-3 anionic organic uman (hOAT-3), care poate fi implicat în eliminarea renală a sitagliptinei. Relevanța clinică a hOAT-3 în transportul sitagliptinei nu a fost stabilită. Sitagliptina este, de asemenea, un substrat al glicoproteinei p, care poate fi, de asemenea, implicat în medierea eliminării renale a sitagliptinei. Cu toate acestea, ciclosporina, un inhibitor al glicoproteinei p, nu a redus clearance-ul renal al sitagliptinei. Sitagliptina nu este un substrat pentru transportorii OCT2 sau OAT1 sau PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptina nu a inhibat transportul mediat de OAT3 ($\text{IC}_{50}=160 \mu\text{m}$) sau glicoproteina p (până la 250 μm), la concentrații

plasmatică relevante din punct de vedere terapeutic. Într-un studiu clinic, sitagliptina a avut un efect minor asupra concentrațiilor plasmatice ale digoxinei, ceea ce a indicat că sitagliptina poate fi un inhibitor slab al glicoproteinei p.

Caracteristici la pacienți

Farmacocinetica sitagliptinei a fost, în general, similară la subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Insuficiență renală

S-a efectuat un studiu deschis, cu doză unică, pentru a evalua farmacocinetica unei doze reduse de sitagliptină (50 mg) la pacienții cu diferite grade de insuficiență renală cronică în comparație cu subiecți sănătoși, normali, de control. Studiul a inclus pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, precum și pacienți cu BRST care efectuau hemodializă. În plus, efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii sitagliptinei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (inclusiv BRST) au fost evaluate, folosind analize farmacocinetice populaționale.

Comparativ cu subiecții sănătoși, normali, de control, ASC plasmatică a sitagliptinei a fost crescută de aproximativ 1,2 ori, respectiv 1,6 ori la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($\text{RFG} \geq 60$ până la < 90 ml/minut) și pacienți cu insuficiență renală moderată ($\text{RFG} \geq 45$ până la < 60 ml/minut).

Deoarece creșterile de această magnitudine nu sunt relevante din punct de vedere clinic, ajustarea dozei la acești pacienți nu este necesară.

Valorile ASC plasmatice a sitagliptinei au crescut de aproximativ 2 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată ($\text{RFG} \geq 30$ până la < 45 ml/minut) și de aproximativ 4 ori la pacienții cu insuficiență renală severă ($\text{RFG} < 30$ ml/minut), inclusiv la pacienții cu BRST care efectuau hemodializă. Sitagliptina a fost eliminată la un nivel redus prin hemodializă (13,5 % într-o ședință de hemodializă de la 3 la 4 de ore, începând cu 4 de ore după doză). Pentru a obține concentrații plasmatice de sitagliptină, similare celor de la pacienții cu funcție renală normală, se recomandă doze mai mici la pacienții cu $\text{RFG} < 45$ ml/minut (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptină la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor Child-Pugh < 9). Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh > 9). Cu toate acestea, deoarece sitagliptina este, în principal, eliminată pe cale renală, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică severă să afecteze farmacocinetica sitagliptinei.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Vârsta nu a avut un impact clinic semnificativ asupra farmacocineticii sitagliptinei pe baza unei analize farmacocinetice populaționale a datelor din studiile de fază 1 și fază 2. Subiecții vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 65 și 80 ani) au prezentat concentrații plasmatice de sitagliptină cu aproximativ 19% mai mari în comparație cu sitagliptina la subiecții mai tineri.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica sitagliptinei (doză unică de 50 mg, 100 mg sau 200 mg) a fost investigată la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani), cu diabet zaharat de tip 2. În această categorie de populație, ASC plasmatic a sitagliptinei ajustată în funcție de doză a fost cu aproximativ 18% mai mică în comparație cu pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2 la administrarea unei doze de 100 mg. Aceasta nu este considerată a fi o diferență semnificativă din punct de vedere clinic în comparație cu pacienții adulți pe baza relației PK/PD dintre doza de 50 mg și doza de 100 mg. Nu au fost efectuate studii cu sitagliptină la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 10 ani.

Alte caracteristici ale pacienților

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex, rasă sau indice de masă corporală (IMC). Aceste caracteristici nu au avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii sitagliptinei pe baza unei analize compuse a datelor farmacocinetice din studiile de fază 1 și a unei analize farmacocinetice populaționale privind datele studiile de fază 1 și 2.

5.3 Date preclinice de siguranță

A fost observată toxicitate renală și hepatică la rozătoare, la valori de expunere sistemică de 58 ori mai mari decât nivelul de expunere umană, în timp ce nivelul de expunere fără efecte a fost identificat ca fiind de 19 ori mai mare decât nivelul de expunere la om. Au fost observate anomalii ale dinților incisivi la șobolan, la niveluri de expunere de 67 ori mai mari decât nivelul de expunere clinică; nivelul de expunere la care nu au apărut efecte a fost de 58 ori mai mare, conform unui studiu la șobolan, cu durata de 14 săptămâni. Nu se cunoaște relevanța acestor constatări la om. La câine, la niveluri de expunere de aproximativ 23 ori mai mari decât nivelul de expunere clinică, au fost observate semne fizice tranzitorii, asociate tratamentului, dintre care unele sugerează toxicitate neurologică, cum sunt respirație cu gura deschisă, salivare, vărsături spumoase, ataxie, tremurături, activitate scăzută și/sau postură cifotică. În plus, s-a observat histologic o degenerare a musculaturii scheletice, de la foarte ușoară până la ușoară, la doze care au dus la niveluri de expunere sistemică de aproximativ 23 ori nivelul de expunere umană. Un nivel la care nu apar efecte pentru aceste constatări a fost identificat la o expunere de 6 ori nivelul expunerii clinice.

În studiile preclinice, sitagliptina nu a demonstrat proprietăți genotoxice. Sitagliptina nu a fost carcinogenă la șoarece. La șobolan, a existat o incidență crescută a adenoamelor hepatice și a carcinoamelor la niveluri de expunere sistemică de 58 ori mai mari decât nivelul de expunere umană. Deoarece s-a demonstrat că hepatotoxicitatea se corelează cu inducerea neoplaziei hepatice la șobolan, această incidență crescută a tumorilor hepatice la șobolan a fost probabil secundară toxicității hepatice cronice, la această doză mare. Datorită marjei ridicate de siguranță (de 19 ori la acest nivel la care nu apar efecte), aceste modificări neoplazice nu sunt considerate relevante pentru om. Nu s-au observat efecte adverse asupra fertilității la șobolanii masculi și femele cărora li s-a administrat sitagliptină înainte și pe tot parcursul împerecherii. Într-un studiu de dezvoltare prenatală și postnatală, efectuat la șobolan, sitagliptina nu a demonstrat efecte adverse.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au arătat o incidență ușor crescută, asociată tratamentului, a malformațiilor toracice fetale (absența unor coaste, hipoplazie și coaste ondulate) la puii de șobolan, la niveluri de expunere sistemică de peste 29 ori mai mari decât nivelurile de expunere umană. La iepuri, a fost observată toxicitate maternă de peste 29 ori mai mare decât nivelul de expunere umană. Datorită marjelor ridicate de siguranță, aceste constatări nu sugerează un risc relevant pentru reproducere la om. Sitagliptina este secretată în cantități considerabile în laptele șobolanilor care alăptează (raportul lapte/plasmă: 4:1).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Hidrogenofosfat de calciu (E341)

Celuloză microcristalină (E460)

Croscarmeloză sodică (E468)

Stearat de magneziu (E470b)

Stearylumarat de sodiu

Învelis:

Hipromeloză (E464)

Hidroxipropilceluloză (E463)

Macrogol (E1521)

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172) (numai pentru concentrația de 100 mg)

Talc (E553b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PVC/Al

Blistere transparent din PVC-PE-PVDC/Al

Flacon din PEÎD prevăzut cu sistem de siguranță pentru copii și capac din polipropilenă.

Mărimi de ambalaj:

28, 30 sau 56 comprimate filmate.

Ambalaj cu 28 x 1 sau 50 x 1 comprimate filmate în blistere perforate unidoză.

Ambalaj cu 30, 100 sau 120 comprimate filmate în flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.

Calea Floreasca, nr. 169A

Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459

București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13924/2021/01-13

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023