

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sitagliptin Gemax Pharma 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de sitagliptin monohidrat, echivalent cu sitagliptin 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate filmate rotunde, roz, cu diametru de aproximativ 9,9 mm și grosime de $4,7 \pm 0,3$ mm, marcate cu "S15" pe o față și cu "H" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentru pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2, Sitagliptin Gemax Pharma este indicat pentru îmbunătățirea controlului glicemic:

ca monoterapie:

- la pacienții controlați inadecvat doar prin dietă și exercițiu fizic și pentru care metforminul este nepotrivit din cauza contraindicațiilor sau intoleranței.

ca terapie orală dublă în asociere cu:

- metformin, când dieta și exercițiul fizic plus metforminul în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.
- sulfoniluree, când dieta și exercițiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat și când metforminul este nepotrivit din cauza contraindicațiilor sau intoleranței.
- un agonist al receptorilor gama activați de proliferatorul peroxizomilor (PPAR γ) (de exemplu, o tiazolidindionă), când utilizarea unui agonist PPAR γ este corespunzătoare și când dieta și exercițiul fizic plus agonistul PPAR γ în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

ca terapie orală triplă în asociere cu:

- o sulfoniluree și metformin, când dieta și exercițiul fizic plus terapia dublă cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.
- un agonist PPAR γ și metformin, când utilizarea unui agonist PPAR γ este corespunzătoare și când dieta și exercițiul fizic plus terapia dublă cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.

Sitagliptin Gemax Pharma este indicat, de asemenea, în asociere cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta și exercițiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza este de sitagliptin 100 mg o dată pe zi. În cazul administrării în asociere cu metformin și/sau un agonist PPAR γ , doza de metformin și/sau de agonist PPAR γ trebuie menținută, iar Sitagliptin Gemax Pharma trebuie administrat concomitent.

În cazul în care Sitagliptin Gemax Pharma este administrat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree sau de insulină, pentru a diminua riscul hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

În cazul în care este omisă o doză de Sitagliptin Gemax Pharma, aceasta trebuie luată imediat ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Atunci când se are în vedere utilizarea de sitagliptin în asociere cu un alt medicament antidiabetic, trebuie verificate condițiile de utilizare ale acestuia la pacienții cu insuficiență renală.

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

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

La pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG ≥ 30 până la < 45 ml/minut), doza de sitagliptin este de 50 mg o dată pe zi. Pentru administrarea acestei doze trebuie prescris un medicament diferit care conține sitagliptin 50 mg.

La 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 recomandată de sitagliptin este de 25 mg o dată pe zi. Pentru administrarea acestei doze trebuie prescris un medicament diferit care conține 25 mg sitagliptin. Tratamentul poate fi administrat indiferent de momentul dializei.

Deoarece este necesară o ajustare a dozei pe baza funcției renale, se recomandă evaluarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu Sitagliptin Gemax Pharma și periodic după aceea.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Sitagliptin Gemax Pharma nu a fost evaluat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și trebuie acordată atenție (vezi pct. 5.2).

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

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Copii și adolescenți

Sitagliptin nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani din cauza dovezilor insuficiente referitoare la eficacitate. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2. Sitagliptin nu a fost studiat la pacienți copii cu vârsta sub 10 ani.

Mod de administrare

Sitagliptin Gemax Pharma se poate administra 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

Sitagliptin Gemax Pharma nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatita acută

Utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu un risc de a dezvolta pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Rezoluția pancreatitei a fost observată după întreruperea administrării de sitagliptin (cu sau fără tratament de susținere), dar au fost raportate cazuri foarte rare de pancreatită necrotică sau hemoragică și/sau deces. Dacă se suspectează pancreatita, Sitagliptin Gemax Pharma și alte medicamente potențial suspecte trebuie întrerupte; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Sitagliptin Gemax Pharma nu trebuie reluat. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu alte medicamente antihiperglicemice

În studiile clinice cu Sitagliptin Gemax Pharma în monoterapie și în cadrul tratamentului asociat cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin și/sau un agonist PPAR γ), frecvențele de apariție a hipoglicemiei raportate pentru sitagliptin au fost similare cu frecvențele la pacienții la care s-a administrat placebo.

A fost observată apariția hipoglicemiei la utilizarea de sitagliptin în asociere cu insulină sau cu o sulfoniluree. De aceea, pentru a diminua riscul hipoglicemiei trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree sau de insulină (vezi pct. 4.2).

Insuficiența renală

Sitagliptin este excretat pe cale renală. Pentru a atinge concentrații plasmatice ale sitagliptin similare celor ale pacienților cu funcție renală normală, sunt recomandate doze mai mici la pacienții cu RFG < 45 ml/minut, precum și la pacienții cu BRST necesitând hemodializă sau dializă peritoneală (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Atunci când se are în vedere utilizarea de sitagliptin în asociere cu un alt medicament antidiabetic, trebuie verificate condițiile de utilizare a acestuia la pacienții cu insuficiență renală.

Reacții de hipersensibilitate

După punerea pe piață, la pacienții tratați cu sitagliptin au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave. Aceste reacții includ anafilaxie, angioedem și afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson. Debutul acestor reacții a avut loc în primele 3 luni după inițierea tratamentului, unele raportări apărând după prima doză. În cazul în care este suspectată o reacție de hipersensibilitate, tratamentul cu Sitagliptin Gemax Pharma trebuie întrerupt. Alte cauze posibile ale evenimentului trebuie analizate și trebuie inițiat un tratament alternativ pentru diabetul zaharat.

Pemfigoid bulos

După punerea pe piață, la pacienții cărora li s-au administrat inhibitori DPP-4 inclusiv sitagliptin, au existat raportări privind apariția pemfigoidului bulos. În cazul în care este suspectată apariția pemfigoidului bulos, administrarea Sitagliptin Gemax Pharma trebuie întreruptă.

Sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra sitagliptin

Datele clinice descrise mai jos sugerează că riscul pentru interacțiunile clinic semnificative prin administrarea asociată de medicamente este mic.

Studiile *in vitro* au arătat că principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea limitată a sitagliptin este CYP3A4, cu contribuția CYP2C8. La pacienții cu funcție renală normală, metabolizarea, inclusiv prin CYP3A4, joacă doar un rol mic în clearance-ul sitagliptinului. Metabolizarea poate juca un rol semnificativ în eliminarea sitagliptinului în contextul insuficienței renale severe sau bolii renale în stadiu terminal (BRST). Din acest motiv, este posibil ca inhibitorii puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicină) să altereze farmacocinetica sitagliptin la pacienții cu insuficiență renală severă sau BRST. Efectele inhibitorilor puternici ai CYP3A4 în contextul insuficienței renale nu au fost evaluate într-un studiu clinic.

Studiile *in vitro* privind transportul au arătat că sitagliptin este un substrat al glicoproteinei-p și al transportorului-3 al anionului organic (OAT3). Transportul de sitagliptin mediat de OAT3 a fost inhibat *in vitro* de către probenecid, deși riscul interacțiunilor semnificative clinic este considerat a fi mic. Administrarea concomitentă de inhibitori OAT3 nu a fost evaluată *in vivo*.

Metformin: Administrarea concomitentă a unor doze multiple de 1 000 mg metformin de două ori pe zi cu 50 mg sitagliptin nu a modificat, în mod semnificativ, farmacocinetica sitagliptin la pacienții cu diabet zaharat tip 2.

Ciclosporină: A fost efectuat un studiu pentru a evalua efectul ciclosporinei, un inhibitor potent al glicoproteinei-p, asupra farmacocineticii sitagliptin. Administrarea unei doze orale unice de 100 mg sitagliptin concomitent cu o doză orală unică de 600 mg ciclosporină a crescut ASC și C_{max} ale sitagliptin cu aproximativ 29% și, respectiv, 68%. Aceste modificări ale farmacocineticii sitagliptin nu au fost considerate clinic semnificative. Clearance-ul renal al sitagliptinului nu s-a modificat în mod semnificativ. Așadar, nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative cu alți inhibitori ai glicoproteinei-p.

Efectele sitagliptin asupra altor medicamente

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

Datele *in vitro* sugerează că, sitagliptin nu inhibă, nici nu induce izoenzimele CYP450. În studii clinice, sitagliptin nu a influențat semnificativ farmacocinetica metforminului, gliburidei, simvastatinei, rosiglitazonei, warfarinei sau a contraceptivelor orale, furnizând dovezi *in vivo* ale unei capacități reduse de a determina interacțiuni cu substraturi ale CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 și transportorului cationic organic (OCT). Sitagliptin poate fi un inhibitor slab al glicoproteinei-p *in vivo*.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate provenite din utilizarea sitagliptin la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Din cauza lipsei datelor la om, Sitagliptin Gemax Pharma nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sitagliptin se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția sitagliptin în laptele matern. Sitagliptin Gemax Pharma nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Datele la animale nu sugerează un efect al tratamentului cu sitagliptin asupra fertilității masculine și feminine. Nu există date disponibile la om.

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

Sitagliptin Gemax Pharma nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje trebuie avut în vedere că au fost raportate amețea și somnolență.

În plus, pacienții trebuie atenționați asupra riscului de hipoglicemie atunci când Sitagliptin Gemax Pharma este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Au fost raportate reacții adverse grave, incluzând pancreatită și reacții de hipersensibilitate. Hipoglicemia a fost raportată la utilizarea în asociere cu sulfoniluree (4,7%–13,8%) și insulină (9,6%) (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos (Tabel 1) pe aparate, organe și sisteme și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 1. Frecvența reacțiilor adverse observată în cadrul studiilor clinice controlate cu placebo pentru sitagliptin în monoterapie și în experiența după punerea pe piață

Reacție adversă	Frecvența reacției adverse
Tulburări hematologice și limfatice	
trombocitopenie	rare
Tulburări ale sistemului imunitar	
reacții de hipersensibilitate, incluzând răspunsuri anafilactice ^{*†}	frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	
hipoglicemie [†]	frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	
cefalee	frecvente
amețeli	mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
boală pulmonară interstițială [*]	frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	
constipație	mai puțin frecvente
vărsături [*]	frecvență necunoscută
pancreatită acută ^{**‡}	frecvență necunoscută

Reacție adversă	Frecvența reacției adverse
pancreatită hemoragică și necrotică letală și non letală ^{*†}	frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
prurit [*]	mai puțin frecvente
angioedem ^{*†}	frecvență necunoscută
erupție cutanată tranzitorie ^{*†}	frecvență necunoscută
urticarie ^{*†}	frecvență necunoscută
vasculită cutanată ^{*†}	frecvență necunoscută
afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens Johnson ^{*†}	frecvență necunoscută
pemfigoid bulos [*]	frecvență necunoscută
Tulburări musculo scheletice și ale țesutului conjunctiv	
artralgie [*]	frecvență necunoscută
mialgie [*]	frecvență necunoscută
dorsalgie [*]	frecvență necunoscută
artropatie [*]	frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	
insuficiență renală [*]	frecvență necunoscută
insuficiență renală acută [*]	frecvență necunoscută

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

†Vezi pct. 4.4.

‡Vezi mai jos *Studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară*.

Descrierea anumitor reacții adverse

În plus față de reacțiile adverse la medicament descrise mai sus, au fost raportate reacții adverse, indiferent de relația de cauzalitate cu medicamentul și care au apărut în proporție de cel puțin 5% și mai frecvent la pacienții tratați cu sitagliptin care au inclus infecții ale tractului respirator superior și nazofaringite.

Reacții adverse suplimentare raportate, indiferent de relația de cauzalitate cu medicamentul, care au apărut mai frecvent la pacienții tratați cu sitagliptin (nu au atins nivelul de 5%, dar au apărut cu o incidență de > 0,5% mai mare la sitagliptin față de cea din grupul de control) au inclus osteoartrită și dureri la nivelul extremităților.

Unele reacții adverse au fost observate mai frecvent în studiile privind utilizarea în asociere a sitagliptin cu alte medicamente antidiabetice, decât în studiile cu sitagliptin în monoterapie. Acestea au inclus hipoglicemie (frecvența de apariție: foarte frecvente la asocierea cu sulfoniluree și metformin), gripă (frecvente la asocierea cu insulină (cu sau fără metformin)), greață și vărsături (frecvente la asocierea cu metformin), flatulență (frecvente la asocierea cu metformin sau pioglitazonă), constipație (frecvente la asocierea cu sulfoniluree și metformin), edem periferic (frecvente la asocierea cu pioglitazonă sau pioglitazonă și metformin în combinație), somnolență și diaree (mai puțin frecvente la asocierea cu metformin) și xerostomie (mai puțin frecvente la asocierea cu insulină (cu sau fără metformin)).

Copii și adolescenți

În studiile clinice cu sitagliptin efectuate la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani, cu diabet zaharat de tip 2, profilul reacțiilor adverse a fost comparabil cu cel observat la adulți.

Studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară

Studiul care evaluează efectele cardiovasculare în urma administrării sitagliptin (TECOS) a inclus 7 332 pacienți tratați cu sitagliptin, 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a RFCe a fost ≥ 30 și < 50 ml/minut/1,73 m²), și 7 339 pacienți tratați cu placebo din populația cu intenție de tratament. Ambele tratamente au fost adăugate la schema terapeutică obișnuită care urmărește standardele regionale pentru valorile HbA_{1c} și factorii de risc CV. Incidența globală a evenimentelor adverse grave la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin a fost similară cu cea în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo.

În populația cu intenție de tratament, printre pacienții care utilizau insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 2,7% la pacienții tratați cu sitagliptin și 2,5% la pacienții tratați cu placebo; printre pacienții care nu au utilizat insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 1,0% la pacienții tratați cu sitagliptin și 0,7% la pacienții tratați cu placebo. Incidența evenimentelor confirmate de apariție a pancreatitei a fost de 0,3% la pacienții tratați cu sitagliptin și 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

Agencia 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 timpul studiilor clinice controlate, cu subiecți sănătoși, au fost administrate doze unice de până la 800 mg sitagliptin. Într-un studiu au fost observate, la o doză de 800 mg sitagliptin, creșteri minime ale QTc, care nu au fost considerate relevante clinic. În studiile clinice nu există experiență cu doze mai mari de 800 mg. În studii clinice de Fază I cu doze multiple, la administrarea sitagliptinului în doze de până la 600 mg pe zi pentru perioade de până la 10 zile și 400 mg pe zi pentru perioade de până la 28 zile nu au fost observate reacții adverse clinice având legătură cu doza.

În cazul supradozajului, este rezonabilă aplicarea măsurilor obișnuite de susținere, de exemplu îndepărtarea substanței neabsorbite din tractul gastro-intestinal, monitorizarea clinică (inclusiv efectuarea unei electrocardiografe) și, dacă este necesar, instituirea tratamentului de susținere.

Sitagliptin se elimină în proporție mică prin dializă. În studii clinice, pe parcursul unei ședințe de 3 până la 4 ore de hemodializă a fost îndepărtată aproximativ 13,5% din doză. Dacă este cazul, trebuie avută în vedere hemodializa prelungită. Nu se cunoaște dacă sitagliptin este dializabil 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

Sitagliptin Gemax Pharma face parte dintr-o clasă de medicamente antihyperglicemice orale, denumită inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4). Îmbunătățirea controlului glicemic observată cu acest medicament poate fi mediată prin creșterea valorilor hormonilor incretinici activi. Hormonii incretinici, care includ peptida-1 asemănătoare glucagonului (PGL-1) și polipeptida insulinotropă dependentă de glucoză (IG), sunt eliberați din intestin pe tot parcursul zilei, iar concentrațiile lor cresc ca răspuns la ingestia de alimente. Incretinele fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Când concentrațiile glucozei în sânge sunt normale sau crescute, PGL-1 și IG 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 pe modele animale de diabet zaharat 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 nivelului glicemiei. Efectele PGL-1 și PIG 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 PIG, stimularea eliberării de insulină este intensificată atunci când glucoza crește peste concentrațiile normale. În plus, PGL-1 nu afectează răspunsul normal al glucagonului la hipoglicemie. Activitatea PGL-1 și PIG este limitată de enzima DPP-4, care hidrolizează rapid hormonii incretinici în metaboliți inactivi. Sitagliptin împiedică hidroliza hormonilor incretinici de către DPP-4, crescând astfel concentrațiile plasmatice ale formelor active de PGL-1 și PIG. Prin creșterea valorilor hormonilor incretinici activi, sitagliptin crește eliberarea de insulină și scade valorile de glucagon, într-un mod dependent de glucoză. La pacienții cu diabet zaharat tip 2 cu hiperglicemie, aceste modificări ale valorilor insulinei și ale glucagonului determină scăderea hemoglobinei A_{1c} (HbA_{1c}) și scăderea nivelului glicemiei a jeun și postprandiale. Mecanismul dependent de glucoză al sitagliptinului este diferit de mecanismul sulfonilureelor, care cresc secreția de insulină chiar dacă valorile glucozei sunt mici și poate determina hipoglicemie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și la subiecții normali. Sitagliptin este un inhibitor potent și înalt selectiv al enzimei DPP-4 iar la concentrații terapeutice nu inhibă enzimele înrudite DPP-8 sau DPP-9.

Într-un studiu de două zile efectuat la subiecți sănătoși, sitagliptin administrat în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1, în timp ce metforminul administrat în monoterapie a crescut concentrațiile PGL-1 active și totale în proporții similare.

Administrarea asociată de sitagliptin și metformin a avut un efect aditiv asupra concentrațiilor formei active de PGL-1. Sitagliptinul, dar nu și metforminul, a crescut concentrațiile formei active de PIG.

Eficacitate și siguranță clinică

În general, sitagliptin a îmbunătățit controlul glicemic atunci când a fost utilizat sub formă de monoterapie sau sub forma unui tratament combinat la pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 2 (vezi Tabel 2).

Pentru evaluarea eficacității și siguranței monoterapiei cu sitagliptin au fost efectuate două studii. Tratamentul cu sitagliptin în doză de 100 mg administrat o dată pe zi în monoterapie a fost asociat cu îmbunătățiri semnificative, comparativ cu placebo, ale valorilor HbA_{1c}, ale glicemiei a 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 unul 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 măsurători ale răspunsului celulelor beta, din cadrul testului de toleranță la glucoză cu determinări frecvente. Incidența observată a hipoglicemiei la pacienții tratați cu sitagliptin a fost similară cu placebo. În cursul terapiei cu sitagliptin, greutatea corporală nu a crescut față de cea inițială în niciunul dintre studii, comparativ cu o ușoară scădere la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

În cadrul a două studii clinice cu durată de 24 săptămâni în care sitagliptinul a fost utilizat ca terapie adăugată, într-unul în combinație cu metformin și în celălalt în combinație cu pioglitazonă, sitagliptin 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 sitagliptin comparativ cu placebo. În aceste studii, incidența hipoglicemiei raportate a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptin sau placebo.

Un studiu clinic cu durată de 24 săptămâni controlat cu placebo a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinului (100 mg o dată pe zi) adăugat la glimepiridă în monoterapie sau glimepiridă în asociere cu metformin. Adăugarea sitagliptinului fie la glimepiridă în monoterapie, fie la glimepiridă și metformin a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Pacienții tratați cu sitagliptin 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 sitagliptinului (100 mg o dată pe zi) adăugat la asocierea dintre pioglitazonă și metformin. Adăugarea sitagliptinului la pioglitazonă și metformin a determinat îmbunătățiri

semnificative ale parametrilor glicemici. Modificarea greutateii corporale față de valoarea inițială a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptin comparativ cu placebo. Incidența hipoglicemiei a fost de asemenea similară la pacienții tratați cu sitagliptin sau cu placebo.

Un studiu clinic cu durata de 24 săptămâni controlat cu placebo a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinului (100 mg o dată pe zi) adăugat la insulină (la o doză stabilă pentru cel puțin 10 săptămâni) cu sau fără metformin (cel puțin 1 500 mg). La pacienți utilizând insulină premixată, doza zilnică medie a fost de 70,9 U/zi. La pacienți utilizând insulină non-premixată (cu durată de acțiune intermediară/lungă), doza zilnică medie a fost de 44,3 U/zi. Adăugarea sitagliptinului la insulină a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Nu a existat nicio modificare semnificativă a greutateii corporale față de valoarea inițială în niciunul dintre grupuri.

Într-un studiu clinic cu design factorial cu durata de 24 săptămâni, controlat cu placebo, administrarea inițială de sitagliptin 50 mg de două ori pe zi în asociere cu metformin (500 mg sau 1 000 mg de două ori pe zi) a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici, comparativ cu oricare dintre cele două monoterapii. Scăderea greutateii corporale în cazul administrării sitagliptinului 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 sitagliptin în monoterapie nu s-a înregistrat nicio modificare față de valoarea inițială. Incidența hipoglicemiei între grupurile de tratament a fost similară.

Tabel 2. Rezultatele HbA_{1c} în studiile clinice controlate cu placebo cu administrarea monoterapiei și terapiei asociate*

Studiu	Valoarea medie inițială de HbA _{1c} (%)	Modificarea medie de la momentul inițial a HbA _{1c} (%) [†]	Modificarea medie cu corecție placebo a HbA _{1c} (%) [†] (ÎI 95 %)
Studii cu monoterapie			
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi ^s (N=193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8, -0,4)
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi [%] (N=229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0, -0,6)
Studii cu terapie asociată			
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapia în curs cu metformin [%] (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapia în curs cu pioglitazonă [%] (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapia în curs cu glimepiridă [%] (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapia în curs cu glimepiridă + metformin [%] (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapia în curs cu pioglitazonă + metformin [#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0, -0,5)

Terapie inițială (de două ori pe zi) [°] : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Terapie inițială (de două ori pe zi) [°] : Sitagliptin 50 mg + metformin 1 000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapia în curs cu insulină (+/- metformin) [°] (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 cu tratamentul placebo + asociere.

§ HbA_{1c} (%) la săptămâna 18.

% HbA_{1c} (%) la săptămâna 24.

HbA_{1c} (%) la săptămâna 26.

¶ Media celor mai mici pătrate ajustată pentru utilizarea metforminului la Vizita 1 (da/nu), utilizarea insulinei la Vizita 1 (premixată față de non-premixată [cu durată de acțiune intermediară sau lungă]) și valoarea inițială. Interacțiunile privind tratamentul stratificat (utilizarea metforminului și insulinei) nu au fost semnificative (p > 0,10).

Un studiu cu durata de 24 săptămâni, controlat activ (cu metformin) a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinului 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 (fără tratament de cel puțin 4 luni). Doza medie de metformin a fost de aproximativ 1 900 mg pe zi. Scăderea valorii HbA_{1c} față de valorile medii inițiale de 7,2% a fost de -0,43% pentru sitagliptin și -0,57% pentru metformin (analiză per protocol). Incidența globală a reacțiilor adverse gastro-intestinale considerate ca fiind legate de administrarea medicamentului a fost de 2,7% la pacienții tratați cu sitagliptin, comparativ cu 12,6% la pacienții tratați cu metformin. Incidența hipoglicemiei nu a fost diferită în mod semnificativ între grupurile de tratament (sitagliptin, 1,3%; metformin, 1,9%). Greutatea corporală a scăzut față de valoarea inițială în ambele grupuri de tratament (sitagliptin, -0,6 kg; metformin, - 1,9 kg).

Într-un studiu care a comparat eficacitatea și siguranța asocierii sitagliptin 100 mg administrat o dată pe zi sau glipizidă (o sulfoniluree) la pacienții cu control glicemic inadecvat sub monoterapia cu metformin, sitagliptin a fost similar glipizidei în reducerea HbA_{1c}. Doza medie de glipizidă utilizată în grupul comparator a fost de 10 mg pe zi cu aproximativ 40% dintre pacienți necesitând o doză de glipizidă ≤ 5 mg/zi de-a lungul studiului. Cu toate acestea, mai mulți pacienți din grupul tratat cu sitagliptin au întrerupt tratamentul datorită lipsei eficacității față de grupul tratat cu glipizidă. Pacienții care au fost tratați cu sitagliptin au prezentat o reducere medie semnificativă a greutatei 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 cu sitagliptin și deteriorat în tratamentul cu glipizidă. Incidența hipoglicemiei în grupul tratat cu sitagliptin (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 sitagliptin (100 mg o dată pe zi) împreună cu insulină glargin cu sau fără metformin (cel puțin 1 500 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. La Săptămâna 24, creșterea dozei zilnice de insulină a fost de 19 UI/zi la pacienții tratați cu sitagliptin și de 24 UI/zi la pacienții tratați cu placebo. Reducerea valorii HbA_{1c} la pacienții tratați cu sitagliptin 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 sitagliptin 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 sitagliptin 25 sau 50 mg o dată pe zi cu cea de glipizidă 2,5 până la 20 mg/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/min). După 54 săptămâni, reducerea medie a valorii HbA_{1c} față de valorile inițiale a fost de -0,76% pentru sitagliptin și -0,64% pentru glipizidă (analiză per protocol). În acest studiu, eficacitatea și profilul de siguranță ale administrării de sitagliptin 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 sitagliptin (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 greutatei corporale față de valoarea inițială (-0,6 kg pentru sitagliptin; +1,2 kg pentru glipizidă).

Un alt studiu care a comparat administrarea de sitagliptin 25 mg o dată pe zi cu cea de glipizidă 2,5 până la 20 mg/zi, a fost efectuat la 129 pacienți cu BRST care erau dializați. După 54 săptămâni, reducerea medie a valorii HbA_{1c} față de valoarea inițială a fost de -0,72% pentru sitagliptin și -0,87% pentru glipizidă. În acest studiu, eficacitatea și profilul de siguranță ale administrării de sitagliptin 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 grupurile de tratament (sitagliptin, 6,3%; glipizidă, 10,8%).

Într-un alt studiu care a inclus 91 pacienți cu diabet zaharat tip 2 și cu insuficiență renală cronică (clearance-ul creatininei < 50 ml/min), siguranța și tolerabilitatea tratamentului cu sitagliptin în doze de 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} (sitagliptin, -0,59%; placebo, -0,18%) și GJ (sitagliptin -25,5 mg/dl; placebo -3,0 mg/dl) au fost, în general, similare celor observate în alte studii de monoterapie la pacienți cu funcția renală normală (vezi pct. 5.2).

TECOS a fost un studiu randomizat care a inclus 14 671 pacienți din populația în intenție de tratament cu o valoare a HbA_{1c} ≥ 6,5 până la 8%, cu boală CV confirmată, cărora li s-a administrat sitagliptin (7 332) 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a RFCe a fost ≥ 30 și < 50 ml/min/1,73 m²) sau placebo (7 339) adăugate la schema terapeutică obișnuită care urmărește standardele regionale pentru valorile HbA_{1c} și factorii de risc CV. Pacienții cu o valoare a RFCe < 30 ml/min/1,73 m² nu au fost incluși în studiu. Populația de studiu a cuprins 2 004 pacienți cu vârsta ≥ 75 ani și 3 324 pacienți cu insuficiență renală (RFCe < 60 ml/minut/1,73 m²).

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

Criteriul final principal de evaluare cardiovasculară a fost o asociere a primei apariții de deces cardiovascular, infarct miocardic non-letal, accident vascular cerebral non-letal sau spitalizare pentru angină instabilă. Criteriile finale secundare de evaluare cardiovasculară au inclus prima apariție de deces cardiovascular, infarct miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal; prima apariție a componentelor individuale ale obiectivului primar compus; mortalitatea determinată de toate cauzele; și internări în spital pentru insuficiență cardiacă congestivă.

După o perioadă mediană de monitorizare de 3 ani, atunci când a fost adăugat la tratamentul obișnuit, sitagliptinul nu a crescut riscul de evenimente adverse cardiovasculare majore sau riscul de spitalizare

pentru insuficiența cardiacă comparativ cu tratamentul obișnuit fără sitagliptin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (Tabel 3).

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

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Indice de risc (ÎÎ 95%)	valoarea-p [†]
	N (%)	Rata incident ^{ei} per 100 pacien ^{ți} -ani*	N (%)	Rata incident ^{ei} per 100 pacien ^{ți} -ani*		
Analiza în popula ^{ția} inten ^{ție} -de-tratament						
Număr de pacien ^{ți}	7,332		7,339			
Criterii finale principale compuse (Deces cardiovascular, infarct miocardic non-letal, accident vascular cerebral non-letal sau spitalizare pentru angină instabilă)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
Criterii finale secundare compuse (Deces cardiovascular, infarct miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,98 (0,89-1,08)	<0,001
Criterii finale secundare compuse (Deces cardiovascular, infarct miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	<0,001
Rezultate secundare						
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 non-letal)	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 non-letal)	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 insuficien ^{ță} cardiacă [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

* Rata incidenței per 100 pacienți-ani este calculată ca $100 \times$ (numărul total de pacienți care prezintă ≥ 1 eveniment pe parcursul perioadei de expunere eligibile pe numărul total de pacienți-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

Un studiu cu durată de 54 săptămâni, dublu orb, a fost realizat pentru a evalua eficacitatea și siguranța sitagliptin 100 mg, administrat o dată pe zi, la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 până la 17 ani) cu diabet zaharat de tip 2, cărora nu li s-a administrat un tratament antihiperglicemic timp de cel puțin 12 săptămâni (cu HbA_{1c} 6,5% până la 10%) sau care au utilizat o doză stabilă de insulină cel puțin

12 săptămâni (cu HbA_{1c} 7% până la 10%). Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra sitagliptin 100 mg o dată pe zi sau placebo, timp de 20 săptămâni.

Valoarea inițială medie a HbA_{1c} a fost 7,5%. Tratatamentul cu sitagliptin 100 mg nu a determinat o îmbunătățire semnificativă a HbA_{1c} la 20 săptămâni. Scăderea valorii HbA_{1c} la pacienții tratați cu sitagliptin (N=95) a fost 0,0% comparativ cu 0,2% la pacienții tratați cu placebo (N=95), o diferență de -0,2% (ÎI 95%: -0,7; 0,3). Vezi pct. 4.2.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a unei doze de 100 mg la subiecți sănătoși, sitagliptin a fost rapid absorbit, cu concentrațiile plasmatic maxime (T_{max} median) înregistrate la 1 până la 4 ore după administrarea dozei, ASC plasmatică medie a sitagliptinului a fost de 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{oră}$, iar C_{max} a fost de 950 nM. Biodisponibilitatea absolută a sitagliptin este de aproximativ 87%. Deoarece administrarea concomitentă a sitagliptinului cu o masă bogată în lipide nu are niciun efect asupra parametrilor farmacocinetici, Sitagliptin Gemax Pharma poate fi administrat cu sau fără alimente.

ASC plasmatică a sitagliptinului a crescut proporțional cu doza. Proporționalitatea cu doza nu a fost stabilită pentru C_{max} și C_{24hr} (C_{max} a crescut mai mult decât proporțional cu doza, iar C_{24hr} a crescut mai puțin decât proporțional cu doza).

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru după administrarea intravenoasă a unei doze unice de 100 mg sitagliptin la subiecți sănătoși este de aproximativ 198 litri. Frația de sitagliptin care se leagă în mod reversibil de proteinele plasmatic este mică (38%).

Metabolizare

Sitagliptin se elimină în principal nemodificat în urină, iar metabolizarea este minoră. Aproximativ 79% din doza de sitagliptin se elimină nemodificată în urină.

După administrarea orală a unei doze de sitagliptin marcat cu [¹⁴C], aproximativ 16% din radioactivitate a fost excretată sub formă de metaboliți ai sitagliptinului. Au fost detectați șase metaboliți în concentrații foarte mici și nu este de așteptat ca aceștia să contribuie la activitatea inhibitorie a DPP-4 plasmatic manifestată de sitagliptin. Studiile *in vitro* au indicat faptul că principala enzimă responsabilă de metabolizarea limitată a sitagliptinului este CYP3A4, cu contribuția CYP2C8.

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

Eliminare

După administrarea la subiecți sănătoși a unei doze orale de sitagliptin marcat cu [¹⁴C], aproximativ 100% din radioactivitatea administrată a fost eliminată prin materiile fecale (13%) sau urină (87%) în decurs de o săptămână de la administrarea dozei. $T_{1/2}$ aparent prin eliminare după administrarea orală a unei doze de 100 mg sitagliptin a fost de aproximativ 12,4 ore. Acumularea sitagliptinului după administrarea de doze repetate este minimă. Clearance-ul renal a fost de aproximativ 350 ml/minut.

Eliminarea sitagliptinului se produce în principal prin excreție renală și implică mecanismul de secreție tubulară activă. Sitagliptin este un substrat al transportorului anionic organic uman 3 (human organic anion transporter-3 – hOAT-3), care ar putea fi implicat în eliminarea renală a sitagliptinului. Relevanța clinică a hOAT-3 în transportul sitagliptinului nu a fost stabilită. Sitagliptin este, de asemenea, un substrat al glicoproteinei-p, care ar putea fi implicată și în medierea eliminării renale a sitagliptinului. Cu toate acestea, ciclosporina, un inhibitor al glicoproteinei-p, nu a redus clearance-ul renal al sitagliptinului. Sitagliptin nu este un substrat pentru OCT2 sau OAT1 sau transportorii PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin nu a inhibat OAT3 (IC₅₀=160 μM) sau transportul mediat de glicoproteina-p (până la 250 μM) la concentrații plasmatic terapeutice relevante. Într-un studiu clinic sitagliptin a avut un efect

mic asupra concentrațiilor plasmatice de digoxină, indicând faptul că sitagliptin poate fi un inhibitor slab al glicoproteinei-p.

Caracteristici la grupele speciale de pacienți

Parametrii farmacocinetici ai sitagliptinului la pacienții cu diabet zaharat tip 2 au fost, în general, similari celor înregistrați la subiecții sănătoși.

Insuficiență renală

A fost efectuat un studiu deschis, cu doze unice, pentru evaluarea farmacocineticii unei doze reduse de sitagliptin (50 mg) la pacienți cu diferite grade de insuficiență renală cronică, comparativ cu subiecți normali, sănătoși din grupul de control. Studiul a inclus pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, precum și pacienți cu BRST care efectuează hemodializă. Suplimentar, efectele insuficienței renale asupra proprietăților farmacocinetice ale sitagliptinului la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (inclusiv cu BRST) au fost evaluate utilizând analize farmacocinetice la nivelul populației.

Comparativ cu subiecții normali, sănătoși din grupul de control, la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($\text{RFG} \geq 60$ până la < 90 ml/minut), ASC plasmatică a sitagliptinului a crescut de aproximativ 1,2 ori și respectiv de 1,6 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată ($\text{RFG} \geq 45$ până la < 60 ml/minut). Deoarece creșterile de această amploare nu sunt relevante clinic, la acești pacienți nu este necesară ajustarea dozei.

ASC plasmatică a sitagliptinului a 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 efectuează hemodializă. Sitagliptin a fost îndepărtat în proporție redusă prin hemodializă (13,5% într-o ședință de 3 până la 4 ore de hemodializă inițiată la 4 ore de la administrarea dozei). Pentru a atinge concentrații plasmatice de sitagliptin similare celor ale pacienților cu funcție renală normală, sunt recomandate doze mai mici la pacienții cu $\text{RFG} < 45$ ml/minut (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor Child-Pugh ≤ 9) nu este necesară ajustarea dozei de Sitagliptin Gemax Pharma. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh > 9). Cu toate acestea, deoarece sitagliptin se elimină în principal pe cale renală, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică severă să influențeze farmacocinetica sitagliptinului.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. În baza unei analize farmacocinetice populațională a datelor provenite din studii de fază I și II a reieșit că vârsta nu a avut un impact semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii sitagliptinului. Subiecții vârstnici (65 până la 80 ani) au avut concentrații plasmatice de sitagliptin cu aproximativ 19% mai mari, comparativ cu subiecții mai tineri.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica sitagliptinului (doză unică de 50 mg, 100 mg sau 200 mg) a fost investigată la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 până la 17 ani) cu diabet zaharat de tip 2. La această populație, valoarea ASC a sitagliptinului din plasmă, ajustată în funcție de doză, a fost cu aproximativ 18% mai mică comparativ cu cea a pacienților adulți cu diabet zaharat de tip 2, pentru o doză de 100 mg. Comparativ cu pacienții adulți, pe baza relației-platou FC/FD (farmacocinetică/farmacodinamie) dintre doza de 50 mg și 100 mg, aceasta nu este considerată a fi o diferență semnificativă clinic. Nu au fost efectuate studii cu sitagliptin la pacienți copii cu vârsta < 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 un impact semnificativ clinic asupra farmacocineticii sitagliptinului, pe baza unei analize globale a datelor farmacocinetice provenite din studii de fază I și a unei analize farmacocinetice la nivelul populației a datelor provenite din studii de fază I și II.

5.3 Date preclinice de siguranță

La valori de expunere sistemică de 58 ori mai mari decât nivelul de expunere la om a fost observată toxicitate renală și hepatică la șobolan în timp ce, la valori de expunere de 19 ori mai mari decât cele de la om, nu a fost detectat niciun efect. Anomalii ale incisivilor au fost observate la șobolan, la niveluri de expunere de 67 ori mai mari decât nivelul clinic de expunere; nivelul la care nu s-a observat niciun efect pentru această anomalie a fost de 58 ori mai mare, pe baza unui studiu de 14 săptămâni la șobolan. Nu se cunoaște relevanța acestor date pentru specia umană. La niveluri de expunere de aproximativ 23 ori mai mari decât nivelurile clinice de expunere au fost observate la câine semne fizice tranzitorii, legate de tratament, dintre care unele sugerează o toxicitate neurologică, cum sunt respirație cu gura deschisă, salivă, vărsături spumoase, albe, ataxie, tremurături, activitate redusă și/sau postură cifotică. În plus, la valori care duc la niveluri de expunere sistemică de aproximativ 23 ori mai mari decât nivelul de expunere umană a fost de asemenea observată din punct de vedere histologic o degenerare a mușchilor scheletici foarte ușoară până la ușoară. Nivelul la care nu s-a observat niciun efect pentru această anomalie a fost la o expunere de 6 ori mai mare decât nivelul clinic de expunere.

În studiile preclinice, sitagliptin nu a demonstrat efecte genotoxice. Sitagliptin nu a fost carcinogen la șoarece. La șobolan s-a înregistrat, la niveluri de expunere sistemică de 58 ori mai mari decât nivelul de expunere la om, o incidență crescută a adenoamelor și carcinoamelor hepatice. Deoarece s-a demonstrat că hepatotoxicitatea se corelează cu inducerea neoplaziilor hepatice la șobolan, este probabil ca această incidență crescută a tumorilor hepatice la șobolan să fie secundară toxicității cronice hepatice la această doză mare. Datorită limitei de siguranță mari (nivel de 19 ori mai mare decât nivelul pentru care nu s-a observat această anomalie), aceste modificări neoplazice nu sunt considerate relevante pentru om.

La masculii și femelele de șobolan, la care sitagliptin a fost administrat înainte și pe durata perioadei de împerechere, nu au fost observate reacții adverse asupra fertilității.

Într-un studiu de dezvoltare pre-/postnatală efectuat la șobolan, sitagliptin nu a demonstrat reacții adverse.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au indicat, la niveluri de expunere sistemică de 29 ori mai mari decât nivelurile de expunere la om, o incidență ușor crescută, legată de tratament, a malformațiilor costale fetale (absența unor coaste, hipoplazie sau coaste ondulate) la puii de șobolan. La iepure a fost observată toxicitate maternă, la niveluri de 29 ori mai mari decât nivelurile de expunere la om. Datorită limitelor mari de siguranță, aceste rezultate nu sugerează existența unui risc relevant pentru reproducerea umană. Sitagliptin este secretat în cantități considerabile în laptele femelelor de șobolan (raportul concentrațiilor în lapte/plasmă 4:1).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină
Hidrogenofosfat de calciu
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Stearil fumarat de sodiu

Filmul comprimatului:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talc (E553b)

Oxid roșu de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister transparent din PVC-PE-PVdC/Al, cutie de carton

Mărimi de ambalaj: 28, 30, 56, 60, 68, 84, 90, 98 sau 100 comprimate filmate
sau

Flacon din PEÎD, cu capac din polipropilenă, cu sistem de închidere securizat pentru copii, cu garnitură din celuloză

Mărimi de ambalaj: 30 comprimate filmate

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16017/2025/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2025