

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sitagliptină HELCOR 50 mg comprimate filmate
Sitagliptină HELCOR 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sitagliptină HELCOR 50 mg
Fiecare comprimat filmat conține fosfat de sitagliptină monohidrat, echivalent cu sitagliptină 50 mg.

Sitagliptină HELCOR 100 mg
Fiecare comprimat filmat conține fosfat de sitagliptină monohidrat, echivalent cu sitagliptină 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Sitagliptină HELCOR 50 mg
Comprimate filmate lenticulare, de culoare maro deschis, cu aspect uniform, structură compactă și omogenă, margini intacte, având gravat pe una din fețe "50", d=8 mm.

Sitagliptină HELCOR 100 mg
Comprimate filmate lenticulare, de culoare maro, cu aspect uniform, structură compactă și omogenă, margini intacte, având gravat pe una din fețe "100", d=10 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentru pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2, Sitagliptină HELCOR este indicat pentru îmbunătățirea controlului glicemic:

sub formă de monoterapie:

- la pacienții controlați inadecvat doar prin dietă și exercițiu fizic și pentru care metformina nu poate fi utilizată din cauza contraindicațiilor sau intoleranței.

sub formă de terapie orală dublă în asocieră cu:

- metformină, când dieta și exercițiul fizic plus metformina în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.
- o sulfoniluree, când dieta și exercițiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat și când metformina nu poate fi utilizată 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.

sub formă de terapie orală triplă în asociere cu:

- sulfoniluree și metformină, când dieta și exercițiul fizic plus terapia dublă cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.
- un agonist PPAR γ și metformină, 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.

Sitagliptină HELCOR este indicată, de asemenea, sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformină), 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 100 mg sitagliptină o dată pe zi. În cazul administrării în asociere cu metformină și/sau un agonist PPAR γ , doza de metformină și/sau de agonist PPAR γ trebuie menținută, iar sitagliptina trebuie administrată concomitent.

În cazul în care sitagliptina este administrată 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 sitagliptină, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență renală

Atunci când se are în vedere utilizarea de sitagliptină în asociere cu un alt medicament antidiabetic, trebuie verificate condițiile de utilizare a 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 sitagliptină este de 50 mg, o dată pe zi.

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 acei pacienți care necesită hemodializă sau dializă peritoneală, doza de sitagliptină este de 25 mg, o dată pe zi.

Tratamentul poate fi administrat indiferent de momentul dializei.

Deoarece este necesară ajustarea dozei pe baza funcției renale, se recomandă evaluarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu Sitagliptină HELCOR și periodic după aceea.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Sitagliptină HELCOR nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă și se recomandă prudență (vezi pct. 5.2).

Cu toate acestea, deoarece sitagliptina este eliminată în principal 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.

Copii și adolescenți

Sitagliptina nu trebuie utilizată la copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani din cauza dovezilor insuficiente cu privire la eficacitate. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2. Sitagliptina nu a fost studiată la copiii cu vârsta sub 10 ani.

Mod de administrare

Sitagliptina se poate administra cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Sitagliptină HELCOR nu trebuie utilizată la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Remisiunea pancreatitei a fost observată după întreruperea administrării de sitagliptină (cu sau fără tratament de susținere), dar foarte rar au fost raportate cazuri de pancreatită necrotică sau hemoragică și/sau deces. Dacă se suspectează pancreatita, Sitagliptină HELCOR și alte medicamente potențial suspecte trebuie întrerupte; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Sitagliptină HELCOR nu trebuie reluat.

Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu alte medicamente antihyperglicemice

În studiile clinice în care s-a administrat sitagliptină în monoterapie și în cadrul tratamentului asociat cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformină și/sau un agonist PPAR γ), frecvențele de apariție a hipoglicemiei raportate pentru sitagliptină au fost similare cu cele raportate la pacienții la care s-a administrat placebo. A fost observată apariția hipoglicemiei la utilizarea de sitagliptină 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).

Insuficiență renală

Sitagliptina este excretat pe cale renală. Pentru a atinge concentrații plasmatice ale sitagliptinei 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 sitagliptină 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 sitagliptină 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 înregistrându-se după prima doză. În cazul în care este suspectată o reacție de hipersensibilitate,

tratamentul cu sitagliptină 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 sitagliptină, au existat rapoartări privind apariția pemfigoidului bulos. În cazul în care este suspectată apariția pemfigoidului bulos, administrarea sitagliptinei trebuie întreruptă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra sitagliptinei

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

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

Studiile *in vitro* privind transportul au arătat că sitagliptina este un substrat al glicoproteinei-p și al transportorului-3 al anionului organic (OAT3). Transportul de sitagliptină 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*.

Metformină: Administrarea concomitentă a unor doze multiple de 1000 mg metformină de 2 ori pe zi cu 50 mg sitagliptină nu a modificat în mod semnificativ farmacocinetica sitagliptinei la pacienții cu diabet zaharat tip 2.

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

Efectele sitagliptinei asupra altor medicamente

Digoxină: Sitagliptina a avut un efect mic asupra concentrațiilor plasmatice de digoxină. După administrarea zilnică a 0,25 mg digoxină concomitent cu 100 mg sitagliptină 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 sitagliptina și digoxina sunt administrate concomitent.

Datele *in vitro* sugerează că, sitagliptina nu inhibă, nici nu induce izoenzimele CYP450. În studii clinice, sitagliptina nu a influențat semnificativ farmacocinetica metforminei, gliburidei, simvastatinei, rosiglitazonei, warfarinei sau a contraceptivelor orale, furnizând dovezi *in vivo* ale unei capacități reduse de interacțiune cu substraturi ale CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 și transportorului cationic organic (*organic cationic transporter* - 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 animale au indicat toxicitate reproductivă la doze mari (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Datorită lipsei datelor la om, sitagliptina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sitagliptina este excretată în laptele matern. Studiile la animale au indicat excreția sitagliptinei în laptele matern. Sitagliptina nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Datele la animale nu sugerează un efect al tratamentului cu sitagliptină 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

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 conduceți vehicule și folosiți utilaje trebuie avut în vedere că au fost raportate amețea și somnolență.

În plus, pacienții trebuie atenționați asupra riscului de hipoglicemie atunci când sitagliptina este utilizată 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 prezentate mai jos (Tabelul 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 ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) 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 și în experiența după punerea pe piață pentru sitagliptină în monoterapie

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	
tulburări ale funcției renale [*]	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 reacțiilor adverse suspectate

În plus față de reacțiile adverse legate de medicament descrise mai sus, au fost raportate reacții adverse, fără referire la relația de cauzalitate cu medicamentele, care au apărut în proporție de cel puțin 5% și mai frecvent la pacienții tratați cu sitagliptină și care au inclus infecții ale tractului respirator superior și nazofaringite. Au fost raportate reacții adverse suplimentare, fără referire la relația de cauzalitate cu medicamentele, care au apărut mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptină (nu au atins nivelul de 5%, dar au apărut cu o incidență mai mare de 0,5% la sitagliptină față de cea din grupul de control) ce au inclus artroză și dureri la nivelul extremităților.

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

Copii și adolescenți

În studiile clinice cu sitagliptină efectuate la 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 sitagliptinei (TECOS) a inclus 7332 pacienți cărora li s-a administrat sitagliptină, 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a RfC_e a fost ≥ 30 și < 50 ml/minut/1,73 m²), și 7339 pacienți tratați cu placebo din populația în 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 sitagliptină a fost similară cu cea în cazul pacienților care au utilizat placebo.

La populația în 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 cărora li s-a administrat sitagliptină și 2,5% la pacienții cărora li s-a administrat placebo; printre pacienții care nu au utilizat insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 1% la pacienții tratați cu sitagliptină și 0,7% la pacienții tratați cu placebo. Incidența evenimentelor confirmate de apariție a pancreatitei a fost de 0,3% la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptină și 0,2% la pacienții cărora li s-a administrat 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 studii clinice controlate, cu subiecți sănătoși, au fost administrate doze unice de până la 800 mg sitagliptină. În unul dintre studii au fost observate, la o doză de 800 mg sitagliptină, 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 1 cu administrare de doze repetate, la administrarea sitagliptinei 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, monitorizare clinică (inclusiv efectuarea unei electrocardiografe) 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 cazul, trebuie avută în vedere hemodializa prelungită. Nu se cunoaște dacă sitagliptina 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

Sitagliptina face parte dintr-o clasă de medicamente antihyperglicemice orale, denumită inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4). Ameliorarea controlului glicemic observată cu acest 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. 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 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 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 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. Sitagliptina împiedică hidroliza hormonilor incretinici de către DPP-4, crescând astfel concentrațiile plasmatiche ale formelor active de PGL-1 și PIG. 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 tip 2 cu hiperglicemie, 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 sulfonilureei, care crește secreția de insulină chiar dacă valorile glucozei sunt mici și poate determina hipoglicemie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și la subiecții normali. Sitagliptina 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 cu durata de două zile efectuat la subiecți sănătoși, sitagliptina administrată în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1, în timp ce metformina administrată în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1 și ale PGL-1 total în proporții similare. Administrarea asociată de sitagliptină și metformină a avut un efect aditiv asupra concentrațiilor formei active de PGL-1. Sitagliptina, dar nu și metformina, a crescut concentrațiile formei active de PIG.

Eficacitate și siguranță clinică

Per global, sitagliptina a îmbunătățit controlul glicemic atunci când a fost utilizată sub formă de monoterapie sau sub forma unui tratament combinat la pacienți 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 asociată 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 surrogat ai funcției celulelor beta, inclusiv HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β – Modelul β de evaluare a homeostaziei), raportul proinsulină-insulină și parametrii 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 terapiei 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 terapie adăugată, într-unul în asociere cu metformină 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 durata 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 metformină. Adăugarea sitagliptinei fie la glimepiridă în monoterapie, fie la glimepiridă și metformină 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 durata 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 metformină. Adăugarea sitagliptinei la pioglitazonă și metformină 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 durata 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 metformină (cel puțin 1500 mg). La pacienți utilizând insulină premixată, doza zilnică medie a fost de 70,9 U pe zi. La pacienți utilizând 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 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 sitagliptină 50 mg de două ori pe zi în asociere cu metformină (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 greutateii corporale în cazul administrării sitagliptinei în asociere cu metformină a fost similară cu cea observată la administrarea metforminei 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.

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

Studiu	Valoarea medie inițială HbA _{1c} (%)	Modificarea medie față de momentul inițial a HbA _{1c} (%) [†]	Modificarea medie cu corecție placebo a HbA _{1c} (%) [†] (ÎN 95 %)
Studii cu 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 (N=229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0, -0,6)
Studii cu terapie asociată			
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugată la terapie neîntreruptă cu metformină (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugată la terapie neîntreruptă cu pioglitazonă (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugată la terapie neîntreruptă cu glimepiridă (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugată la terapie neîntreruptă cu glimepiridă + metformină (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugată la terapie neîntreruptă cu pioglitazonă + metformină [#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0, -0,5)
Terapie inițială (de două ori pe zi) : sitagliptină 50 mg + metformină 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)

Studiu	Valoarea medie inițială HbA _{1c} (%)	Modificarea medie față de momentul inițial a HbA _{1c} (%) [†]	Modificarea medie cu corecție placebo a HbA _{1c} (%) [‡] (ÎI 95 %)
Terapie inițială (de două ori pe zi) : sitagliptină 50 mg + metformină 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugată la terapie neîntreruptă cu insulină (+/- metformină) (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 metforminei 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 metforminei și insulinei) nu au fost semnificative (p > 0,10).

Un studiu cu durata de 24 săptămâni, controlat activ (cu metformină) a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinei 100 mg o dată pe zi (N=528), comparativ cu metformină (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 metformină 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 metformină. Incidența hipoglicemiei nu a fost diferită în mod semnificativ între cele două grupuri de tratament (sitagliptină, 1,3%; metformină, 1,9%). Greutatea corporală a scăzut față de valoarea inițială în ambele grupuri de tratament (sitagliptină, -0,6 kg; metformină, -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 metformină, sitagliptina a fost similară 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 pe zi de-a lungul studiului. Cu toate acestea, mai mulți pacienți din grupul tratat cu sitagliptină au întrerupt tratamentul datorită lipsei eficacității față de grupul tratat cu glipizidă. Pacienții care au fost tratați cu sitagliptină au prezentat o reducere medie semnificativă a greutateii 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 sitagliptină și deteriorat în tratamentul cu glipizidă. 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 pacienți, a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța economisirii insulinei în cazul administrării de sitagliptină (100 mg o dată pe zi) împreună cu insulină glargin cu sau fără metformină (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. La 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 metformină) a fost de -1,31% , comparativ cu -0,87% la pacienții tratați cu placebo și insulină (cu sau fără metformină), o diferență de -0,45% [II 95%: -0,60, -0,29]. Incidența hipoglicemiei a fost de 25,2% la pacienții tratați cu sitagliptină și insulină (cu sau fără metformină) și 36,8% la pacienții tratați cu placebo și insulină (cu sau fără metformină). 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 pacienții 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 greutății 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 erau dializați. 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 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 în 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 RFCe a fost ≥ 30 și < 50 ml/minut/1,73 m²) sau placebo (7339) 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/minut/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 (RFCe < 60 ml/minut/1,73 m²).

Pe parcursul studiului, diferența globală medie estimată a valorii HbA_{1c} între grupurile care au utilizat sitagliptină și placebo a fost de 0,29% (0,01), 95% ÎI (-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 neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru angină instabilă. Criteriile finale secundare de evaluare cardiovasculară au inclus prima apariție de deces cardiovascular, 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 urmărire de 3 ani, atunci când a fost adăugată la schema terapeutică obișnuită, sitagliptina, nu a crescut riscul de evenimente 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		Indice de risc (95% Î)	valoarea-p [†]
	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient-ani*	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient-ani*		
Analiza în populația în 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
Efecte 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 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 $100 \times$ (numărul total de pacienți care prezintă ≥ 1 eveniment pe parcursul perioadei de expunere eligibile pe numărul total de pacient-ani de urmărire).

[†]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 initial.

Copii și adolescenți

Un studiu cu durată de 54 săptămâni, dublu orb, a fost realizat pentru a evalua eficacitatea și siguranța sitagliptinei 100 mg, administrată o dată pe zi, la 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 antihyperglicemic 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 sitagliptină 100 mg o dată pe zi sau placebo, timp de 20 săptămâni.

Valoarea inițială medie a HbA_{1c} a fost 7,5%. Tratatamentul cu sitagliptină 100 mg nu a determinat o îmbunătățire semnificativă a HbA_{1c} la momentul de evaluare la 20 săptămâni. Scăderea valorii HbA_{1c} la pacienții tratați cu sitagliptină (N=95) a fost 0,0% comparativ cu 0,2% la pacienții tratați cu placebo (N=95), o diferență de -0,2% (Î 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, sitagliptina a fost rapid absorbită, cu concentrațiile plasmatic maxime (T_{max} median) înregistrate la 1-4 ore după administrarea dozei, ASC plasmatic mediu al sitagliptinei a fost de 8,52 μM•ora, iar C_{max} a fost de 950 nM. Biodisponibilitatea absolută a sitagliptinei este de aproximativ 87%. Deoarece administrarea concomitentă cu sitagliptină a unei mese bogate în lipide nu are niciun efect asupra parametrilor farmacocinetici, sitagliptina poate fi administrat cu sau fără alimente.

ASC plasmatic al sitagliptinei a crescut proporțional cu doza. Relația de proporționalitate cu doza nu s-a stabilit 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 sitagliptină la subiecți sănătoși, este de 198 litri. Frația de sitagliptină care se leagă în mod reversibil de proteinele plasmatic este mică (38%).

Metabolizare

Sitagliptina se elimină în principal nemodificată prin urină, iar metabolizarea este minoră. Aproximativ 79% din doza de sitagliptină se elimină sub formă nemodificată prin urină.

După administrarea orală a unei doze de sitagliptină marcată cu [¹⁴C], aproximativ 16% din radioactivitate a fost excretată ca metaboliți ai sitagliptinei. 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 sitagliptină. Studiile *in vitro* au indicat faptul că principala enzimă responsabilă de metabolizarea limitată a sitagliptinei este CYP3A4, cu o contribuție a CYP2C8.

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

Eliminare

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

Eliminarea sitagliptinei se produce în principal prin excreție renală și implică mecanismul de secreție tubulară activă. Sitagliptina 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 sitagliptinei. Relevanța clinică a hOAT-3 în transportul sitagliptinei nu a fost stabilită. Sitagliptina este, de asemenea, un substrat al glicoproteinei-p, care ar putea fi implicată și 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 OCT2 sau OAT1 sau transportorii PEPT 1/2. *In vitro*, sitagliptina nu inhibă OAT3 (IC₅₀=160 μM) sau transportul mediat de glicoproteina-p (până la 250 μM), la concentrații plasmatice terapeutice relevante. Într-un studiu clinic sitagliptina a avut un efect mic asupra

concentrațiilor plasmatice de digoxină indicând faptul că sitagliptina poate fi un inhibitor ușor al glicoproteinei-p.

Caracteristici la grupurile speciale de pacienți

Parametrii farmacocinetici ai sitagliptinei la pacienții cu diabet zaharat tip 2 sunt, 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 sitagliptină (50 mg) la pacienți cu diverse 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, dar și pacienți cu BRST care efectuează hemodializă. Suplimentar, efectele insuficienței renale asupra proprietăților farmacocinetice ale sitagliptinei la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (inclusiv cu BRST) au fost evaluate utilizând analize farmacocinetice populaționale.

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

ASC plasmatic al sitagliptinei a crescut de aproximativ 2 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG ≥ 30 până la < 45 ml/minut), și de aproximativ 4 ori la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut), inclusiv la pacienții cu BRST care efectuează hemodializă. Sitagliptina a fost îndepărtată 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 sitagliptină similare celor ale pacienților cu funcție renală normală, sunt recomandate doze mai mici la pacienții cu 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 sitagliptină. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh > 9). Cu toate acestea, deoarece sitagliptina se elimină în principal renal, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică severă să influențeze farmacocinetica sitagliptinei.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. O analiză farmacocinetică populațională a datelor provenite din studii de fază I și II a indicat faptul că vârsta nu a avut un impact clinic semnificativ asupra farmacocineticii sitagliptinei. Subiecții vârstnici (65 până la 80 ani) au avut concentrații plasmatice de sitagliptină cu aproximativ 19% mai mari, comparativ cu subiecții mai tineri.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica sitagliptinei (doză unică de 50 mg, 100 mg sau 200 mg) a fost investigată la copii și adolescenți (cu vârsta de 10 până la 17 ani) cu diabet zaharat de tip 2. La această populație, valoarea ASC a sitagliptinei din plasmă, 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 sitagliptină la 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 clinic semnificativ asupra farmacocineticii sitagliptinei, pe baza unei analize globale a datelor farmacocinetice provenite din studii de fază I și a unei analize farmacocinetice populaționale 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 au fost observate toxicități renale și hepatice la rozătoare în timp ce, la valori de 19 ori mai mari decât cele de la om, nu a fost detectat niciun efect. Anomalii ale incisivilor au fost observate la șobolani, la nivele de expunere de 67 ori mai mari decât nivelul clinic de expunere; nivelul la care nu s-a notat nici un efect pentru această anomalie a fost de 58 ori mai mare, pe baza unui studiu de 14 săptămâni la șobolani. Nu se cunoaște relevanța acestor date pentru specia umană. La nivele de expunere de aproximativ 23 ori mai mari decât nivelele clinice de expunere au fost observate la câini semne fizice tranzitorii, legate de tratament, dintre care unele sugerează o toxicitate neurologică, cum sunt respirația cu gura deschisă, salivă, vărsături spumoase, albe, ataxie, tremurături, activitate redusă și/sau postură cifotică. În plus, la nivele de expunere sistemică de aproximativ 23 ori mai mari decât nivelul de expunere umană a fost observată histologic o foarte ușoară până la ușoară degenerare a mușchilor scheletici. Nivelul la care nu s-a notat niciun efect pentru această anomalie a fost de 6 ori nivelul clinic de expunere.

În studiile preclinice, sitagliptina nu a demonstrat proprietăți genotoxice. Sitagliptina nu a fost carcinogenă la șoareci. La șobolani s-a înregistrat, la nivele 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 s-a corelat cu inducerea neoplaziilor hepatice la șobolani, este probabil ca această incidență crescută a tumorilor hepatice la șobolani să fie secundară toxicității cronice hepatice la această doză mare. Datorită limitei mari de siguranță (nivel de 19 ori mai mare decât nivelul clinic de expunere pentru care nu s-a notat această anomalie), aceste modificări neoplazice nu sunt considerate relevante pentru om.

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

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

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au indicat, la nivele de expunere sistemică de 29 ori mai mari decât nivele 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 iepuri a fost observată toxicitate maternă, la nivele de 29 ori mai mari decât nivelele de expunere la om. Datorită limitelor mari de siguranță, aceste rezultate nu sugerează existența unui risc relevant pentru reproducerea umană. Sitagliptina este secretată în cantități considerabile în laptele femelelor de șobolani (raportul concentrațiilor în lapte/plasmă 4:1).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

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

Film:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350/4000
Talc
Oxid brun de fier (E172)
Macrogol 6000

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 100 blistere PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

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

AC HELCOR Pharma S.R.L.

Str. Dr. Victor Babeș, nr. 50, Baia Mare, Jud. Maramureș, România

Tel.: +40 362 401 206

Fax.: +40 362 401 207

e-mail: office@achelcor.ro

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15176/2023/01-02

15177/2023/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.