

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Januvia 25 mg comprimate filmate  
Januvia 50 mg comprimate filmate  
Januvia 100 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Januvia 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține fosfat de sitagliptin monohidrat, echivalent cu 25 mg sitagliptin.

### Januvia 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține fosfat de sitagliptin monohidrat, echivalent cu 50 mg sitagliptin.

### Januvia 100 mg comprimate filmate

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

### Januvia 25 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund, de culoare roz, cu inscripția „221” pe una dintre fețe.

### Januvia 50 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund, de culoare bej deschis, cu inscripția „112” pe una dintre fețe.

### Januvia 100 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund, de culoare bej, cu inscripția „277” pe una dintre fețe.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

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

sub formă de monoterapie:

- la pacienți controlați inadecvat doar prin dietă și exercițiu fizic și pentru care metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

sub formă de terapie orală dublă în asocieră cu:

- metformin, când dieta și exercițiul fizic plus metforminul 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 metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

- un agonist al receptorilor gama activați de proliferatorul peroxizomilor (PPAR $\gamma$ ) (de exemplu, o tiazolidindionă), când utilizarea unui agonist PPAR $\gamma$  este corespunzătoare și când dieta și exercițiul fizic plus agonistul PPAR $\gamma$  în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

sub formă de 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 $\gamma$  și metformin, când utilizarea unui agonist PPAR $\gamma$  este corespunzătoare și când dieta și exercițiul fizic plus terapia dublă cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.

Januvia este indicat, de asemenea, sub formă de terapie adăugată tratamentului 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 $\gamma$ , doza de metformin și/sau de agonist PPAR $\gamma$  trebuie menținută, iar Januvia trebuie administrat concomitent.

În cazul în care Januvia 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 Januvia, 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 sitagliptin 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]  $\geq 60$  până la  $< 90$  ml/minut).

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

La pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG  $\geq 30$  până la  $< 45$  ml/minut), doza de Januvia este de 50 mg, o dată pe zi.

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG  $\geq 15$  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 Januvia 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 Januvia și periodic după aceea.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Januvia nu a fost evaluat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și se recomandă prudență (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.

#### *Vârșnici*

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

#### *Copii și adolescenți*

Sitagliptinul nu trebuie utilizat 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. Sitagliptinul nu a fost studiat la pacienți copii cu vârsta sub 10 ani.

#### Mod de administrare

Januvia 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

Januvia 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 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 sitagliptin (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, Januvia și alte medicamente potențial suspecte trebuie întrerupte; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Januvia 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 Januvia în monoterapie și în cadrul tratamentului asociat cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin și/sau un agonist PPAR $\gamma$ ), frecvențele de apariție a hipoglicemiei raportate pentru sitagliptin au fost similare cu cele raportate 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, edem angioneurotic 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 Januvia 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 Januvia 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 a acestor 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 sitagliptin 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 sitagliptin 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 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 1000 mg metformin de 2 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 evaluarea efectului 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 %, respectiv 68 %. Aceste modificări ale farmacocineticii sitagliptin nu au fost considerate clinic semnificative. Clearance-ul renal al sitagliptin 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 zilnică 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 sugerează că *in vitro*, 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 interacțiune cu substraturi ale CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 și transportorului cationic organic (*organic cationic transporter* - OCT). Sitagliptin poate fi un inhibitor slab al glicoproteinei-p *in vivo*.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea sitagliptin 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, Januvia nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sitagliptin este excretat în laptele uman. Studiile la animale au indicat excreția sitagliptin în laptele matern. Januvia 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

Januvia nu are nici o 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 Januvia 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 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 sitagliptin în monoterapie**

Reacție adversă	Frecvența reacției adverse
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
trombocitopenie	Rare
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
reacții de hipersensibilitate, incluzând răspunsuri anafilactice <sup>*,†</sup>	Frecvență necunoscută
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
hipoglicemie <sup>†</sup>	Frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
cefalee	Frecvente
amețeli	Mai puțin frecvente

Reacție adversă	Frecvența reacției adverse
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
boală pulmonară interstițială*	Frecvență necunoscută
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
constipație	Mai puțin frecvente
vărsături*	Frecvență necunoscută
pancreatită acută*,†,‡	Frecvență necunoscută
pancreatită hemoragică și necrotică letală și non letală*,†	Frecvență necunoscută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
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
<b>Tulburări musculo scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
artralgie*	Frecvență necunoscută
mialgie*	Frecvență necunoscută
dorsalgie*	Frecvență necunoscută
artropatie*	Frecvență necunoscută
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
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 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 sitagliptin 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 sitagliptin (nu au atins nivelul de 5 %, dar au apărut cu o incidență mai mare de 0,5 % la sitagliptin față de cea din grupul de control) ce 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 privind utilizarea de 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 7332 pacienți cărora li s-a administrat sitagliptin, 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a RFCe a fost  $\geq 30$  și  $< 50$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>), 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<sub>1c</sub> 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 care au utilizat placebo.

În 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 sitagliptin 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 sitagliptin 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 sitagliptin 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 prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

În studii clinice controlate, cu subiecți sănătoși, au fost administrate doze unice de până la 800 mg sitagliptin. În unul dintre studii 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 1 cu administrare de doze repetate, 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, monitorizare clinică (inclusiv efectuarea unei electrocardiografe) și, dacă este necesar, instituirea tratamentului de susținere.

Sitagliptin 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 sitagliptin este dializabil prin dializă peritoneală.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

### Mecanism de acțiune

Januvia 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 (IG), 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 PIG 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 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 glucagonului determină scăderea hemoglobinei A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) și scăderea glicemiei à jeun și postprandiale. Mecanismul dependent de glucoză al sitagliptinului 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. 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 cu durata 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 formei active de PGL-1 și ale PGL-1 total 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

Per global, sitagliptinul a îmbunătățit controlul glicemic atunci când a fost utilizat sub formă de monoterapie sau sub forma unui tratament combinat la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2 (vezi Tabelul 2).

Pentru evaluarea eficacității și siguranței monoterapiei cu 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 ameliorări semnificative, comparativ cu placebo, ale valorilor HbA<sub>1c</sub>, ale glicemiei à jeun (GJ) și ale glicemiei determinate la 2 ore postprandial (GPP la 2 ore) în cadrul a două studii clinice, unul cu durată de 18 săptămâni și celălalt cu durată de 24 săptămâni. S-a observat îmbunătățirea markerilor surogat ai funcției celulelor beta, inclusiv HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β – Modelul β de evaluare a homeostaziei), raportul proinsulină-insulină și parametri de responsivitate a celulelor beta, din cadrul testului de toleranță la glucoză cu determinări frecvente. Incidența observată a hipoglicemiei la pacienții tratați cu 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 înregistrată 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 asociere cu metformin și în celălalt în asociere cu pioglitazonă, sitagliptinul 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 sitagliptin comparativ cu placebo. În aceste studii, incidența hipoglicemiei raportate a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptin, comparativ 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 glicemipiridă în monoterapie sau glicemipiridă în asociere cu metformin. Adăugarea sitagliptinului fie la glicemipiridă în monoterapie, fie la glicemipiridă și metformin a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Pacienții tratați cu sitagliptin au prezentat o creștere modestă a greutateii 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 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 cei cărora li s-a administrat 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 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 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 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 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 în cadrul grupurilor de tratament a fost similară.

**Tabel 2. Rezultatele HbA<sub>1c</sub> în urma monoterapiei și terapiei asociate în studii clinice controlate cu placebo\***

Studiu	Valoarea medie inițială HbA <sub>1c</sub> (%)	Modificarea medie față de momentul inițial a HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup>	Modificarea medie cu corecție placebo a HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup> (ÎI 95 %)
<b>Studii cu monoterapie</b>			
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi <sup>§</sup> (N=193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,4)
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi <sup>  </sup> (N=229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,6)
<b>Studii cu terapie asociată</b>			
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapie neîntreruptă cu metformin <sup>  </sup> (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapie neîntreruptă cu pioglitazonă <sup>  </sup> (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)

Studiu	Valoarea medie inițială HbA <sub>1c</sub> (%)	Modificarea medie față de momentul inițial a HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup>	Modificarea medie cu corecție placebo a HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup> (ÎI 95 %)
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapie neîntreruptă cu glimepiridă <sup>  </sup> (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapie neîntreruptă cu glimepiridă + metformin <sup>  </sup> (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapie neîntreruptă cu pioglitazonă + metformin <sup>#</sup> (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,5)
Terapie inițială (de două ori pe zi) <sup>  </sup> : sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8, -1,3)
Terapie inițială (de două ori pe zi) <sup>  </sup> : sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,8)
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapie neîntreruptă cu insulină (+/- metformin) <sup>  </sup> (N=305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡,¶</sup> (-0,7, -0,4)

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

<sup>†</sup> media celor mai mici pătrate ajustată pentru statusul anterior terapiei antihyperglicemice și valorii inițiale.

<sup>‡</sup> p<0,001 comparativ cu placebo sau cu tratamentul placebo + asociere.

<sup>§</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) la săptămâna 18.

<sup>||</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) la săptămâna 24.

<sup>#</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) la săptămâna 26.

<sup>¶</sup> 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 antihyperglicemic (nu li s-a administrat tratament de cel puțin 4 luni). Doza medie de metformin a fost de aproximativ 1900 mg pe zi. Scăderea valorii HbA<sub>1c</sub> față de valorile medii inițiale de 7,2 % a fost de -0,43 % pentru sitagliptin 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 sitagliptin, comparativ cu 12,6 % la pacienții tratați cu metformin. Incidența hipoglicemiei nu a fost diferită în mod semnificativ între cele două grupuri 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<sub>1c</sub>. 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 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 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 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 1500 mg) în timpul intensificării tratamentului cu insulină. Valoarea inițială a HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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% [IÎ 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 pe zi a fost efectuat la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă. Acest studiu a inclus 423 pacienți cu insuficiență renală cronică (valoarea estimată a ratei de filtrare glomerulară < 50 ml/minut). După 54 săptămâni, reducerea medie a valorii HbA<sub>1c</sub> 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 greutateii 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 pe zi a fost efectuat la 129 pacienți cu BRST care erau dializați. După 54 săptămâni, reducerea medie a valorii HbA<sub>1c</sub> față de valorile inițiale 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 cele două grupuri 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/minut), siguranța și tolerabilitatea tratamentului cu sitagliptin 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<sub>1c</sub> (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 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<sub>1c</sub> ≥ 6,5 până la 8% cu boală CV confirmată care au utilizat sitagliptin (7332) 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a RFCe a fost ≥ 30 și < 50 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) sau placebo (7339) adăugate la schema terapeutică obișnuită care urmărește standardele regionale pentru valorile HbA<sub>1c</sub> și factorii de risc CV. Pacienții cu o valoare a RFCe < 30 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup>).

Pe parcursul studiului, diferența globală medie estimată a valorii HbA<sub>1</sub> între grupurile care au utilizat sitagliptin 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, sitagliptinul, nu a crescut riscul de evenimente adverse cardiovasculare majore sau riscul de spitalizare pentru insuficiența cardiacă comparativ cu schema terapeutică obișnuită fără sitagliptin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (Tabelul 3).

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

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Indice de risc (95% ÎI)	valoarea-p <sup>†</sup>
	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient-ani*	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient-ani*		
<b>Analiza în populația în intenție de tratament</b>						
<b>Număr de pacienți</b>	<b>7332</b>		<b>7339</b>			
<b>Criterii finale principale compuse</b> (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
<b>Criterii finale secundare compuse</b> (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
<b>Efecte secundare</b>						
Deces cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5)	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

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Indice de risc (95% Î)	valoarea-p <sup>†</sup>
	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient-ani*	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient-ani*		
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 <sup>‡</sup>	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  $\geq 1$  eveniment pe parcursul perioadei de expunere eligibile pe numărul total de pacient-ani de urmărire).

<sup>†</sup> 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.

<sup>‡</sup> Analiza spitalizării pentru insuficiență cardiacă a fost ajustată pentru pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă la momentul initial.

### Copii și adolescenți

Un studiu cu durata de 54 săptămâni, dublu orb, a fost realizat pentru a evalua eficacitatea și siguranța sitagliptinului 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 antihyperglicemic timp de cel puțin 12 săptămâni (cu HbA<sub>1c</sub> 6,5% până la 10%) sau care au utilizat o doză stabilă de insulină cel puțin 12 săptămâni (cu HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> a fost 7,5%. Tratamentul cu sitagliptin 100 mg nu a determinat o îmbunătățire semnificativă a HbA<sub>1c</sub> la momentul de evaluare la 20 săptămâni. Scăderea valorii HbA<sub>1c</sub> 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 plasmatice maxime (T<sub>max</sub> median) înregistrate la 1-4 ore după administrarea dozei, ASC plasmatic mediu al sitagliptinului a fost de 8,52 μM•oră, iar C<sub>max</sub> a fost de 950 nM. Biodisponibilitatea absolută a sitagliptin este de aproximativ 87 %. Deoarece administrarea concomitentă cu sitagliptin a unei mese bogate în lipide nu are niciun efect asupra parametrilor farmacocinetici, Januvia poate fi administrat cu sau fără alimente.

ASC plasmatic al sitagliptinului a crescut proporțional cu doza. Relația de proporționalitate cu doza nu s-a stabilit pentru C<sub>max</sub> și C<sub>24hr</sub> (C<sub>max</sub> a crescut mai mult decât proporțional cu doza, iar C<sub>24hr</sub> 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 198 litri. Frația de sitagliptin care se leagă în mod reversibil de proteinele plasmatică este mică (38 %).

### Metabolizare

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

După administrarea orală a unei doze de sitagliptin marcat cu [<sup>14</sup>C], aproximativ 16 % din radioactivitate a fost excretată ca metaboliți ai sitagliptin. 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 sitagliptin este CYP3A4, cu o contribuție a CYP2C8.

Datele au arătat că *in vitro*, sitagliptin 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 sitagliptin marcat cu [<sup>14</sup>C], 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<sub>1/2</sub> aparent prin eliminare, după administrarea orală a unei doze de 100 mg sitagliptin, a fost de aproximativ 12,4 ore. Acumularea sitagliptin după administrarea de doze repetate este minimă. Clearance-ul renal a fost de aproximativ 350 ml/minut.

Eliminarea sitagliptin 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 sitagliptin. Relevanța clinică a hOAT-3 în transportul sitagliptin nu a fost stabilită. Sitagliptin este, de asemenea, un substrat al glicoproteinei-p, care ar putea fi implicată și în medierea eliminării renale a sitagliptin. Cu toate acestea, ciclosporina, un inhibitor al glicoproteinei-p, nu a redus clearance-ul renal al sitagliptin. Sitagliptin nu este un substrat pentru OCT2 sau OAT1 sau transportorii PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin nu inhibă OAT3 (IC<sub>50</sub>=160 μM) sau transportul mediat de glicoproteina-p (până la 250 μM), la concentrații plasmatică terapeutice relevante. Într-un studiu clinic sitagliptin a avut un efect mic asupra concentrațiilor plasmatică de digoxină indicând faptul că sitagliptin poate fi un inhibitor ușor al glicoproteinei-p.

### Caracteristici la grupurile speciale de pacienți

Parametrii farmacocinetici ai sitagliptin 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 sitagliptin (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 sitagliptinului 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 sitagliptinului 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 sitagliptinului a crescut de aproximativ 2 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG  $\geq 30$  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. 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 plasmatiche de sitagliptin 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  $\leq 9$ ) nu este necesară ajustarea dozei de Januvia. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh  $> 9$ ). Cu toate acestea, deoarece sitagliptin se elimină în principal renal, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică severă să influențeze farmacocinetica sitagliptin.

#### *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 sitagliptin. Subiecții vârstnici (65 până la 80 ani) au avut concentrații plasmatiche 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, 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 clinic semnificativ asupra farmacocineticii sitagliptin, 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, salivatie, 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, sitagliptin nu a demonstrat proprietăți genotoxice. Sitagliptin nu a fost carcinogen 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 sitagliptin a fost administrat 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, sitagliptin 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. Sitagliptin este secretat în cantități considerabile în laptele femelelor de șobolani (raportul concentrațiilor în lapte/plasmă 4:1).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului:

celuloză microcristalină (E460)  
hidrogenofosfat de calciu, anhidru (E341)  
croscarmeloză sodică (E468)  
stearat de magneziu (E470b)  
stearil fumarat de sodiu  
galat de propil

#### Filmul comprimatului:

polivinil alcool  
macrogol 3350  
talc (E553b)  
dioxid de titan (E171)  
oxid roșu de fer (E172)  
oxid galben de fer (E172)

### **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**

Blistere opace (PVC/PE/PVDC și aluminiu). Ambalaje cu 14, 28, 30, 56, 84, 90 sau 98 comprimate filmate și 50 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

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**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Olanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### Januvia 25 mg comprimate filmate

EU/1/07/383/001  
EU/1/07/383/002  
EU/1/07/383/003  
EU/1/07/383/004  
EU/1/07/383/005  
EU/1/07/383/006  
EU/1/07/383/019  
EU/1/07/383/020

### Januvia 50 mg comprimate filmate

EU/1/07/383/007  
EU/1/07/383/008  
EU/1/07/383/009  
EU/1/07/383/010  
EU/1/07/383/011  
EU/1/07/383/012  
EU/1/07/383/021  
EU/1/07/383/022

### Januvia 100 mg comprimate filmate

EU/1/07/383/013  
EU/1/07/383/014  
EU/1/07/383/015  
EU/1/07/383/016  
EU/1/07/383/017  
EU/1/07/383/018  
EU/1/07/383/023  
EU/1/07/383/024

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 21 martie 2007  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 februarie 2012

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.