



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SITAGLIPTIN DOC 100 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene sitagliptin cloridrato monoidrato, equivalente a sitagliptin 100 mg. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).  
Compressa rivestita con film beige, rotonda, di circa 10 mm di diametro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Per pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2, SITAGLIPTIN DOC è indicato per migliorare il controllo glicemico:

In monoterapia

- in pazienti non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico da soli e per i quali la metformina non è appropriata a causa di controindicazioni o intolleranza.

In duplice terapia orale in combinazione con

- Metformina, quando dieta ed esercizio fisico più metformina da sola non forniscono un adeguato controllo della glicemia.
- Una sulfonilurea, quando dieta ed esercizio fisico più la dose massima tollerata di una sulfonilurea da sola non forniscono un adeguato controllo della glicemia e quando la metformina non è appropriata a causa di controindicazioni o intolleranza.
- Un agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR $\gamma$ ) (per es., un tiazolidinedione), quando è appropriato l'uso di un agonista PPAR  $\gamma$  e quando dieta ed esercizio fisico più l'agonista PPAR  $\gamma$  da solo non forniscono un adeguato controllo della glicemia.

In triplice terapia orale in combinazione con

- Una sulfonilurea e metformina, quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un adeguato controllo della glicemia.
- Un agonista PPAR  $\gamma$  e metformina, quando è appropriato l'uso di un agonista PPAR  $\gamma$  e quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un adeguato controllo della glicemia.

SITAGLIPTIN DOC è anche indicato come terapia aggiuntiva all'insulina (con o senza metformina), quando dieta ed esercizio fisico più una dose stabile di insulina non forniscono un adeguato controllo della glicemia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose è di 100 mg di sitagliptin una volta al giorno. Quando usato in associazione con metformina e/o un agonista PPAR $\gamma$ , la dose di metformina e/o dell'agonista PPAR $\gamma$  deve essere mantenuta e SITAGLIPTIN DOC deve essere somministrato in concomitanza.

Quando SITAGLIPTIN DOC è usato in combinazione con una sulfonilurea o con insulina, può essere presa in considerazione una dose più bassa di sulfonilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Se viene dimenticata una dose di SITAGLIPTIN DOC, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda. Non deve essere assunta una doppia dose nello stesso giorno.

##### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Quando si prende in considerazione l'uso di sitagliptin in associazione con un altro medicinale antidiabetico, devono essere controllate le condizioni di utilizzo nei pazienti con compromissione renale.

Per i pazienti con compromissione renale lieve (Tasso di filtrazione glomerulare [GFR] da  $\geq 60$  a  $< 90$  ml/min), non è richiesto aggiustamento della dose.

Per i pazienti con compromissione renale moderata (GFR da  $\geq 45$  a  $< 60$  ml/min), non è richiesto aggiustamento della dose.

Per i pazienti con compromissione renale moderata (GFR da  $\geq 30$  a  $< 45$  ml/min), la dose di SITAGLIPTIN DOC è di 50 mg una volta al giorno.

Per i pazienti con compromissione renale grave (GFR da  $\geq 15$  a  $< 30$  ml/min) o con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) (GFR  $< 15$  ml/min), inclusi quelli che necessitano di emodialisi o dialisi peritoneale, la dose di SITAGLIPTIN DOC è di 25 mg una volta al giorno. Il trattamento può essere somministrato indipendentemente dalla tempistica di effettuazione della dialisi.

Poiché, in base alla funzionalità renale, è previsto un aggiustamento del dosaggio, si raccomanda la valutazione della funzionalità renale prima di iniziare la terapia con SITAGLIPTIN DOC e periodicamente in seguito.

#### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. SITAGLIPTIN DOC non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave e si deve agire con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Tuttavia, poiché sitagliptin viene eliminato principalmente per via renale, non ci si aspetta che la compromissione epatica grave influenzi la farmacocinetica di sitagliptin.

#### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base all'età.

#### *Popolazione pediatrica*

Sitagliptin non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni a causa di un'efficacia insufficiente. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2. Sitagliptin non è stato studiato nei pazienti pediatrici di età inferiore a 10 anni.

#### Modo di somministrazione

SITAGLIPTIN DOC può essere assunto con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Generale

SITAGLIPTIN DOC non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

#### Pancreatite acuta

L'uso degli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4) è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati sul sintomo caratteristico della pancreatite acuta: dolore addominale grave, persistente. La risoluzione della pancreatite è stata osservata dopo l'interruzione della terapia con sitagliptin (con o senza trattamento di supporto), ma sono stati riportati casi molto rari di pancreatite necrotizzante o emorragica e/o decesso. Se si sospetta una pancreatite, SITAGLIPTIN DOC e altri medicinali potenzialmente sospetti devono essere sospesi; qualora la pancreatite acuta sia confermata, la terapia con SITAGLIPTIN DOC non deve essere ricominciata. Si deve usare cautela nei pazienti con una storia di pancreatite.

#### Ipoglicemia quando usato in associazione con altri medicinali anti-iper-glicemici

Negli studi clinici di sitagliptin in monoterapia e come parte di terapia di associazione con medicinali non noti per causare ipoglicemia (ad es., metformina e/o un agonista PPAR $\gamma$ ), i tassi di ipoglicemia riportati con sitagliptin erano simili ai tassi rilevati nei pazienti che assumevano placebo.

Quando sitagliptin è stato usato in associazione con insulina o con una sulfonilurea, è stata osservata ipoglicemia. Pertanto, per ridurre il rischio di ipoglicemia, può essere presa in considerazione una dose più bassa di sulfonilurea o di insulina (vedere paragrafo 4.2).

#### Compromissione renale

Sitagliptin è escreto per via renale. Per ottenere concentrazioni plasmatiche di sitagliptin simili a quelle dei pazienti con funzionalità renale normale, si raccomandano dosaggi più bassi nei pazienti con GFR < 45 ml/min, così come nei pazienti con ESRD che necessitano di emodialisi o dialisi peritoneale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Quando si prende in considerazione l'uso di sitagliptin in associazione con un altro medicinale antidiabetico, è necessario verificarne le condizioni d'uso nei pazienti con compromissione renale.

#### Reazioni di ipersensibilità

In pazienti trattati con sitagliptin, nelle segnalazioni successive alla immissione in commercio, sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità. Queste reazioni includono anafilassi, angioedema e patologie esfoliative della cute, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson. L'insorgenza di queste reazioni si è verificata entro i primi 3 mesi dopo l'inizio del trattamento, con alcune segnalazioni dopo la prima dose. In caso di sospetta reazione di ipersensibilità, il trattamento con SITAGLIPTIN DOC deve essere interrotto. Devono essere indagate altre potenziali cause per l'evento e deve essere iniziato un trattamento alternativo per il diabete.

#### Pemfigoide bolloso

Successivamente alla immissione in commercio, sono stati riportati casi di pemfigoide bolloso in pazienti che assumevano inibitori della DPP-4 tra cui sitagliptin. Nel caso in cui si sospetti il pemfigoide bolloso, la terapia con sitagliptin deve essere interrotta.

#### Sodio

. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Effetti di altri medicinali su sitagliptin

I dati clinici descritti di seguito suggeriscono che il rischio di interazioni clinicamente significative con medicinali somministrati in concomitanza è basso.

Studi *in vitro* indicano che il principale enzima responsabile del limitato metabolismo di sitagliptin è il CYP3A4, con un contributo del CYP2C8. In pazienti con funzionalità renale normale, il metabolismo, incluso quello del CYP3A4, ha un ruolo limitato nella clearance di sitagliptin. Per l'eliminazione di sitagliptin, il metabolismo può avere un ruolo più significativo nel contesto di compromissione renale grave o di malattia renale allo stadio terminale (ESRD). Per questa ragione, in pazienti con compromissione renale grave o ESRD è possibile che potenti inibitori del CYP3A4 (es., chetoconazolo, itraconazolo, ritonavir, claritromicina) possano alterare la farmacocinetica di sitagliptin. L'effetto dei potenti inibitori del CYP3A4 nel contesto di una compromissione renale non è stato valutato in uno studio clinico.

Studi di trasporto *in vitro* hanno mostrato che sitagliptin è un substrato per la glicoproteina-P e per il trasportatore anionico organico 3 (OAT3). *In vitro*, il trasporto di sitagliptin mediato da OAT3 è stato inibito dal probenecid, sebbene il rischio di interazioni clinicamente significative venga considerato basso. La somministrazione concomitante di inibitori dell'OAT3 non è stata valutata *in vivo*.

**Metformina:** in pazienti con diabete di tipo 2, la co-somministrazione di dosaggi multipli di metformina 1.000 mg con sitagliptin 50 mg due volte al giorno non ha alterato significativamente la farmacocinetica di sitagliptin.

**Ciclosporina:** è stato eseguito uno studio per valutare l'effetto della ciclosporina, un potente inibitore della glicoproteina-P, sulla farmacocinetica di sitagliptin. La somministrazione concomitante di una singola dose orale di sitagliptin 100 mg e di una singola dose orale di ciclosporina 600 mg ha aumentato la AUC e la C<sub>max</sub> di sitagliptin, di circa il 29 % e 68 % rispettivamente. Queste variazioni della farmacocinetica di sitagliptin non sono state considerate clinicamente rilevanti. La clearance renale di sitagliptin non è stata alterata in misura significativa. Pertanto, non sono attese interazioni rilevanti con altri inibitori della glicoproteina-P.

#### Effetti di sitagliptin su altri medicinali

**Digossina:** sitagliptin ha avuto un effetto limitato sulle concentrazioni plasmatiche della digossina. Dopo la somministrazione di 0.25 mg di digossina in concomitanza con 100 mg al giorno di sitagliptin per 10 giorni, l'AUC plasmatica della digossina è aumentata in media dell'11 %, e la C<sub>max</sub> plasmatica è aumentata in media del 18 %. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di digossina. Tuttavia, i pazienti a rischio di tossicità da digossina devono essere monitorati quando sitagliptin e digossina vengono somministrati in concomitanza.

Dati *in vitro* suggeriscono che sitagliptin non inibisce e non induce gli isoenzimi del CYP450. Negli studi clinici sitagliptin non ha alterato significativamente la farmacocinetica di metformina, gliburide, simvastatina, rosiglitazone, warfarin, o contraccettivi orali, fornendo *in vivo* evidenza di una bassa propensione a causare interazioni con i substrati di CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, e con il trasportatore di cationi organici (OCT). *In vivo*, sitagliptin può essere un debole inibitore della glicoproteina-P.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso di sitagliptin in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva ad alte dosi (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. A causa della mancanza di dati sull'uomo, SITAGLIPTIN DOC non deve essere usato durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non è noto se sitagliptin venga escreto nel latte materno umano. Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di sitagliptin nel latte materno. SITAGLIPTIN DOC non deve essere usato durante l'allattamento al seno.

#### Fertilità

Dati sugli animali non suggeriscono un effetto del trattamento con sitagliptin sulla fertilità maschile e femminile. Mancano dati sull'uomo.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

SITAGLIPTIN DOC non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quando si guidano veicoli o si usano macchinari, si deve tuttavia tenere presente che sono stati segnalati capogiri e sonnolenza.

Inoltre, i pazienti devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia quando SITAGLIPTIN DOC è usato in associazione con una sulfonilurea o con insulina.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Sono state segnalate reazioni avverse gravi comprese pancreatite e reazioni di ipersensibilità. È stata segnalata ipoglicemia in associazione con sulfonilurea (4.7 %-13.8 %) e insulina (9.6 %) (vedere paragrafo 4.4).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito (Tabella 1) secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse identificate negli studi clinici controllati con placebo di sitagliptin in monoterapia e dall'esperienza post-marketing**

Reazione avversa	Frequenza della reazione avversa
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Trombocitopenia	Rara
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
reazioni di ipersensibilità incluse le risposte anafilattiche *†	Frequenza non nota
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Ipglicemia†	Comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Cefalea	Comune
Capogiro	Non comune
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
malattia polmonare interstiziale *	Frequenza non nota
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Stipsi	Non comune
Vomito*	Frequenza non nota
Pancreatite acuta *†,‡	Frequenza non nota
Pancreatite emorragica e necrotizzante fatale e non-fatale *†.	Frequenza non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
prurito*	Non comune
angioedema *†	Frequenza non nota
eruzione cutanea *†	Frequenza non nota
orticaria *†	Frequenza non nota
vasculite cutanea *†	Frequenza non nota

Reazione avversa	Frequenza della reazione avversa
patologie cutanee esfoliative inclusa la sindrome di Stevens-Johnson*†	Frequenza non nota
pemfigoide bolloso*	Frequenza non nota
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
artralgia*	Frequenza non nota
mialgia*	Frequenza non nota
dolore dorsale*	Frequenza non nota
artropatia*	Frequenza non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
funzionalità renale compromessa*	Frequenza non nota
insufficienza renale acuta*	Frequenza non nota

\* Reazioni avverse che sono state identificate nella sorveglianza post-marketing

† **Vedere paragrafo 4.4**

‡ *Vedere sotto TECOS Studio sulla Sicurezza Cardiovascolare*

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

In aggiunta alle reazioni avverse correlate al farmaco sopra descritte, le reazioni avverse segnalate, indipendentemente dalla relazione causale con il medicinale, e che si sono verificate in almeno il 5 % dei casi e più comunemente nei pazienti trattati con sitagliptin, comprendevano infezione del tratto respiratorio superiore e rinofaringite. Ulteriori reazioni avverse segnalate indipendentemente dalla relazione causale con il medicinale che si sono manifestate più frequentemente in pazienti trattati con sitagliptin (che non hanno raggiunto il livello del 5 %, ma che con sitagliptin si sono verificate con un'incidenza del > 0.5 % superiore rispetto a quella del gruppo di controllo) hanno incluso osteoartrite e dolore alle estremità.

Alcune reazioni avverse sono state osservate più frequentemente negli studi sull'uso di sitagliptin in combinazione con altri medicinali anti-diabetici rispetto agli studi con sitagliptin in monoterapia. Queste includevano ipoglicemia (frequenza molto comune con l'associazione di sulfonilurea e metformina), influenza (comune con insulina (con o senza metformina)), nausea e vomito (comune con metformina), flatulenza (comune con metformina o pioglitazone), stipsi (comune con l'associazione di sulfonilurea e metformina), edema periferico (comune con pioglitazone o con l'associazione di pioglitazone e metformina), sonnolenza e diarrea (non comune con metformina) e bocca secca (non comune con insulina (con o senza metformina)).

#### Popolazione pediatrica

Negli studi clinici con sitagliptin nei pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e 17 anni con diabete mellito di tipo 2, il profilo delle reazioni avverse era paragonabile a quello osservato negli adulti.

#### *TECOS Studio sulla Sicurezza Cardiovascolare*

Lo Studio per la Valutazione dei Risultati Cardiovascolari con sitagliptin (TECOS) ha coinvolto 7,332 pazienti trattati con sitagliptin, 100 mg al giorno (o 50 mg al giorno se il valore basale di eGFR era  $\geq 30$  e  $< 50$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), e 7,339 pazienti trattati con placebo nella popolazione iniziale da trattare (*intention-to-treat*). Entrambi i trattamenti sono stati aggiunti alla terapia abituale per il raggiungimento dei valori standard regionali per i fattori di rischio per HbA1c e per CV. L'incidenza complessiva di eventi avversi gravi nei pazienti trattati con sitagliptin è stata simile a quella dei pazienti trattati con placebo.

Nella popolazione iniziale da trattare (*intention-to-treat*), tra i pazienti che stavano usando insulina e/o una sulfonilurea al basale, l'incidenza di ipoglicemia grave è stata del 2.7% nei pazienti trattati con sitagliptin e del 2.5% nei pazienti trattati con placebo; tra i pazienti che non stavano usando insulina e/o una sulfonilurea al basale, l'incidenza di ipoglicemia grave è stata del 1.0% nei pazienti trattati con sitagliptin e dello 0.7% nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza di eventi di pancreatite confermata da diagnosi è stata dello 0.3% nei pazienti trattati con sitagliptin e dello 0.2% nei pazienti trattati con placebo.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Durante gli studi clinici controllati su soggetti sani, sono state somministrate dosi singole di sitagliptin fino a 800 mg. In uno studio con sitagliptin alla dose di 800 mg, sono stati osservati aumenti minimi del QTc, considerati clinicamente non rilevanti. Negli studi clinici, non c'è esperienza con dosi superiori a 800 mg. In studi di Fase I a dosi multiple, non si sono osservate reazioni avverse correlate alla dose con dosi di sitagliptin fino a 600 mg al giorno per periodi fino a 10 giorni e 400 mg al giorno per periodi fino a 28 giorni.

In caso di sovradosaggio, è ragionevole fare uso delle consuete misure di supporto, per es., rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, applicare il monitoraggio clinico (incluso un elettrocardiogramma) e, se richiesto, istituire terapia di supporto.

Sitagliptin è modestamente dializzabile. Negli studi clinici, circa il 13.5 % della dose è stato rimosso nel corso di una sessione di emodialisi da 3 a 4 ore. Si può prendere in considerazione un'emodialisi prolungata se clinicamente appropriata. Non è noto se sitagliptin sia dializzabile mediante dialisi peritoneale.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), codice ATC: A10BH01.

#### Meccanismo d'azione

Sitagliptin appartiene a una classe di medicinali anti-iperglicemici orali denominati inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4). Il miglioramento del controllo glicemico osservato con questo medicinale può essere mediato dall'aumento dei livelli delle incretine attive. Le incretine, ormoni che comprendono il peptide-1 glucagone-simile (GLP-1) ed il polipeptide insulino-tropico glucosio-dipendente (GIP), vengono rilasciate dall'intestino durante il giorno, ed il loro livello aumenta in risposta ai pasti. Le incretine fanno parte di un sistema endogeno coinvolto nella regolazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Quando le concentrazioni di glucosio nel sangue sono normali o elevate, GLP-1 e GIP aumentano la sintesi e il rilascio di insulina dalle cellule beta pancreatiche, attraverso vie di segnalazione intracellulari che coinvolgono l'AMP ciclico. È stato dimostrato che il trattamento con GLP-1 o con gli inibitori della DPP-4, in modelli animali di diabete di tipo 2, migliora la risposta delle cellule beta al glucosio e stimola la biosintesi e il rilascio di insulina. Con livelli più alti di insulina, viene aumentata la captazione tissutale del glucosio. Inoltre, GLP-1 diminuisce la secrezione di glucagone da parte delle cellule alfa pancreatiche. Ridotte concentrazioni di glucagone, insieme a più alti livelli di insulina, inducono una ridotta produzione epatica di glucosio, con conseguente riduzione dei livelli di glucosio nel sangue. Gli effetti di GLP-1 e GIP sono glucosio-dipendenti così che le concentrazioni di glucosio nel sangue sono basse, non si osservano stimoli per il rilascio di insulina e per la soppressione della secrezione di glucagone da parte del GLP-1. Sia per GLP-1 che per GIP, lo stimolo del rilascio di insulina aumenta quando il glucosio si innalza sopra le concentrazioni normali. Inoltre, il GLP-1 non altera la normale risposta del glucagone all'ipoglicemia. L'attività del GLP-1 e del GIP è limitata dall'enzima DPP-4, che idrolizza rapidamente le incretine a metaboliti inattivi. Sitagliptin impedisce l'idrolisi delle incretine da parte del DPP-4, aumentando pertanto le concentrazioni plasmatiche delle forme attive di GLP-1 e GIP. Aumentando i livelli di incretine attive, sitagliptin aumenta il rilascio di insulina e diminuisce i livelli di glucagone in modo glucosio-dipendente. In pazienti con diabete di tipo 2 con iperglicemia, tali variazioni nei livelli di insulina e glucagone inducono una riduzione della emoglobina A1c (HbA1c) e minori concentrazioni di glucosio a digiuno e nel postprandiale. Il meccanismo glucosio-dipendente del sitagliptin è distinto dal meccanismo delle sulfoniluree, che aumentano la secrezione di insulina anche quando i livelli di glucosio sono bassi e possono portare all'ipoglicemia in pazienti con diabete di tipo 2 ed in soggetti normali. Sitagliptin è un inibitore potente e altamente selettivo dell'enzima DPP-4 e, a concentrazioni terapeutiche, non inibisce l'attività degli enzimi strettamente correlati DPP-8 o DPP-9.

In uno studio di due giorni condotto su soggetti sani, sitagliptin da solo ha aumentato le concentrazioni di GLP-1 attivo, mentre la metformina da sola ha aumentato in modo simile le concentrazioni di GLP-1 attivo e totale. La co-somministrazione di sitagliptin e metformina ha avuto un effetto additivo sulle concentrazioni del GLP-1 attivo. Sitagliptin, ma non la metformina, ha aumentato le concentrazioni del GIP attivo.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Complessivamente, sitagliptin ha migliorato il controllo glicemico quando somministrato in monoterapia o in terapia di associazione nei pazienti adulti con diabete di tipo 2 (vedere Tabella 2).

Sono stati condotti due studi per valutare efficacia e sicurezza di sitagliptin in monoterapia. In due studi, uno della durata di 18 settimane e l'altro di 24 settimane, il trattamento con sitagliptin in monoterapia 100 mg una volta al giorno ha prodotto miglioramenti significativi di HbA1c, di glucosio plasmatico a digiuno (FPG), e di glucosio post-prandiale a 2 ore (PPG a 2 ore), rispetto a placebo. Mediante campionamenti frequenti, è stato osservato miglioramento dei marcatori surrogati di funzionalità delle cellule beta, inclusi HOMA- $\beta$  (Modello Omeostatico - *Homeostasis Model Assessment*- $\beta$ ), il rapporto proinsulina/insulina e le misure di risposta delle cellule beta al test di tolleranza ai pasti. Nei pazienti trattati con sitagliptin, l'incidenza osservata di ipoglicemia è stata simile al placebo. Con la terapia con sitagliptin, in entrambi gli studi il peso corporeo non è aumentato dal valore basale, rispetto ad una lieve riduzione osservata nei pazienti trattati con placebo.

Sitagliptin 100 mg una volta al giorno ha indotto miglioramenti significativi dei parametri glicemici rispetto al placebo in due studi a 24 settimane di sitagliptin come terapia aggiuntiva, uno in combinazione con metformina ed uno in combinazione con pioglitazone. La variazione del peso corporeo rispetto al basale è stata simile per i pazienti trattati con sitagliptin rispetto al placebo. In questi studi è stata riportata un'incidenza di ipoglicemia simile per i pazienti trattati con sitagliptin o con placebo.

Uno studio di 24 settimane controllato con placebo è stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di sitagliptin (100 mg una volta al giorno) aggiunto alla glimepiride da sola o alla glimepiride in associazione con metformina. L'aggiunta di sitagliptin o alla glimepiride da sola o alla glimepiride e alla metformina ha indotto significativi miglioramenti nei parametri glicemici. I pazienti trattati con sitagliptin hanno avuto modesto aumento del peso corporeo, rispetto a quelli trattati con placebo.

Uno studio di 26 settimane controllato con placebo è stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di sitagliptin (100 mg una volta al giorno) aggiunto all'associazione di pioglitazone e metformina. L'aggiunta di sitagliptin a pioglitazone e metformina ha indotto significativi miglioramenti nei parametri glicemici. La variazione del peso corporeo rispetto al basale è stata simile nei pazienti trattati con sitagliptin e in quelli trattati con placebo. Anche l'incidenza di ipoglicemia è risultata simile nei pazienti trattati con sitagliptin o con placebo.

Uno studio di 24 settimane controllato con placebo è stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di sitagliptin (100 mg una volta al giorno) aggiunto a insulina (ad una dose stabile per almeno 10 settimane) con o senza metformina (almeno 1.500 mg). Nei pazienti che assumevano insulina premiscelata, la dose media giornaliera è stata di 70.9 U/die. Nei pazienti che assumevano insulina non premiscelata (ad azione intermedia/a lunga durata d'azione), la dose media giornaliera è stata di 44.3 U/die. L'aggiunta di sitagliptin all'insulina ha indotto miglioramenti significativi nei parametri glicemici. Non c'è stata alcuna variazione significativa del peso corporeo rispetto al basale in entrambi i gruppi.

In uno studio fattoriale di terapia iniziale di 24 settimane, controllato con placebo, sitagliptin 50 mg due volte al giorno in combinazione con metformina (500 mg o 1.000 mg due volte al giorno) ha indotto miglioramenti significativi nei parametri glicemici rispetto a ciascuna monoterapia. Con l'associazione sitagliptin e metformina, il calo ponderale è stato simile a quello osservato con la metformina da sola o con placebo; nei pazienti trattati con sitagliptin da solo, non è stata osservata variazione dal basale. L'incidenza di ipoglicemia è risultata simile tra i gruppi di trattamento.

**Tabella 2: Risultati dell'HbA1c negli studi controllati con placebo in monoterapia e in terapia di associazione\***

Studio	HbA1c (%) valore medio al basale	Variazione media della HbA1c (%) dal basale <sup>†</sup>	Variazione media corretta per placebo della HbA1c (%) <sup>†</sup> (95% IC)
<b>Studi in Monoterapia</b>			
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno <sup>§</sup> (N= 193)	8.0	-0.5	-0.6 <sup>‡</sup> (-0.8, -0.4)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno <sup>  </sup> (N= 229)	8.0	-0.6	-0.8 <sup>‡</sup> (-1.0, -0.6)
<b>Studi con Terapia di Associazione</b>			
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia in corso con metformina <sup>  </sup> (N=453)	8.0	-0.7	-0.7 <sup>‡</sup> (-0.8, -0.5)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia in corso con pioglitazone <sup>  </sup> (N=163)	8.1	-0.9	-0.7 <sup>‡</sup> (-0.9, -0.5)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia in corso con glimepiride <sup>  </sup> (N=102)	8.4	-0.3	-0.6 <sup>‡</sup> (-0.8, -0.3)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia in corso con glimepiride + metformina <sup>  </sup> (N=115)	8.3	-0.6	-0.9 <sup>‡</sup> (-1.1, -0.7)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia in corso con pioglitazone + metformina <sup>  </sup> (N=152)	8.8	-1.2	-0.7 <sup>‡</sup> (-1.0, -0.5)
Terapia iniziale (2 volte al giorno) <sup>  </sup> : Sitagliptin 50 mg + metformina 500 mg (N= 183)	8.8	-1.4	-1.6 <sup>‡</sup> (-1.8, -1.3)
Terapia iniziale (2 volte al giorno) <sup>  </sup> : Sitagliptin 50 mg + metformina 1.000 mg (N= 178)	8.8	-1.9	-2.1 <sup>‡</sup> (-2.3, -1.8)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad una terapia in corso con insulina (+/-metformina) <sup>  </sup> (N=305)	8.7	-0.6 <sup>  </sup>	-0.6 <sup>‡,  </sup> (-0.7, -0.4)

\* Tutta la popolazione di pazienti trattati (analisi di intenzione al trattamento).

<sup>†</sup> Medie dei minimi quadrati aggiustate per precedente terapia ipoglicemica e valore al basale.

<sup>‡</sup> p < 0,001 paragonata a placebo o placebo + terapia di associazione.

<sup>§</sup> HbA1c (%) a 18 settimane.



<sup>II</sup> HbA1c (%) a 24 settimane.

<sup>#</sup> HbA1c (%) a 26 settimane.

<sup>¶</sup> Medie dei minimi quadrati aggiustate per uso di metformina alla Visita 1 (si/no), per uso di insulina alla Visita 1 [premiscelata verso non premiscelata (ad azione intermedia o a lunga durata d'azione)] e valore basale. Le interazioni del trattamento per strato (per uso di metformina e insulina) non sono state significative ( $p > 0,10$ ).

Uno studio a 24 settimane con controllo attivo (metformina) è stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di sitagliptin 100 mg una volta al giorno (N=528) confrontato con metformina (N=522) in pazienti che non avevano un adeguato controllo della glicemia con dieta ed esercizio fisico e che non erano in terapia anti-iperglicemica (senza terapia da almeno 4 mesi). La dose media di metformina è stata approssimativamente di 1,900 mg al giorno. La riduzione della HbA1c rispetto ai valori medi basali di 7.2 % è stata di -0.43 % per sitagliptin e -0.57 % per metformina (analisi per protocollo). L'incidenza complessiva di reazioni avverse gastrointestinali considerate correlate con il farmaco nei pazienti trattati con sitagliptin è stata del 2.7 % rispetto al 12.6 % nei pazienti trattati con metformina. L'incidenza di ipoglicemia non è stata significativamente differente tra i gruppi di trattamento (sitagliptin, 1.3 %; metformina, 1.9 %). Il peso corporeo è diminuito rispetto al basale in entrambi i gruppi (sitagliptin, -0.6 kg; metformina -1.9 kg).

In uno studio di confronto su efficacia e sicurezza relativo all'aggiunta di sitagliptin 100 mg una volta al giorno o glipizide (una sulfonilurea) in pazienti con controllo glicemico non adeguato con metformina in monoterapia, sitagliptin è risultato simile a glipizide nel ridurre l'HbA1c. La dose media di glipizide utilizzata nel gruppo di confronto è stata di 10 mg/die con circa il 40 % dei pazienti che richiedevano una dose di glipizide di  $\leq 5$  mg/die per tutto lo studio. Tuttavia un numero maggiore di pazienti nel gruppo sitagliptin rispetto al gruppo glipizide ha interrotto lo studio per assenza di efficacia. I pazienti trattati con sitagliptin hanno mostrato una diminuzione media significativa del peso corporeo dal valore basale, rispetto a un aumento di peso significativo riscontrato nei pazienti in terapia con glipizide (-1.5 vs + 1.1 kg). In questo studio, il rapporto proinsulina/insulina, un marker dell'efficacia della sintesi e del rilascio dell'insulina, è migliorato con sitagliptin ed è peggiorato con il trattamento con glipizide. L'incidenza di ipoglicemia nel gruppo sitagliptin (4.9 %) è risultata significativamente inferiore a quella nel gruppo glipizide (32.0 %).

Uno studio della durata di 24 settimane controllato con placebo che ha coinvolto 660 pazienti è stato disegnato per valutare l'efficacia nel risparmio di insulina e la sicurezza di sitagliptin (100 mg una volta al giorno) aggiunto a insulina glargine con o senza metformina (almeno 1,500 mg) durante l'intensificazione della terapia con insulina. Il valore al basale di HbA1c era di 8.74 % e la dose di insulina al basale era di 37 UI/die. I pazienti venivano istruiti a titolare la dose di insulina glargine in base ai valori di glucosio a digiuno misurati mediante *fingerstick*. Alla settimana 24, l'aumento della dose giornaliera di insulina è stato di 19 UI/die nei pazienti trattati con sitagliptin e 24 UI/die nei pazienti trattati con placebo. La riduzione di HbA1c nei pazienti trattati con sitagliptin e insulina (con o senza metformina) è stata di -1.31 % rispetto a -0.87 % nei pazienti trattati con placebo e insulina (con o senza metformina), una differenza di -0.45 % [IC al 95 %: -0.60, -0.29]. L'incidenza di ipoglicemia è stata del 25.2 % nei pazienti trattati con sitagliptin e insulina (con o senza metformina) e del 36.8 % nei pazienti trattati con placebo e insulina (con o senza metformina). La differenza era principalmente dovuta ad una più alta percentuale di pazienti nel gruppo placebo che avevano presentato 3 o più episodi di ipoglicemia (9.4 vs. 19.1 %). Non c'è stata alcuna differenza nell'incidenza di ipoglicemia grave.

Uno studio di confronto tra sitagliptin 25 o 50 mg una volta al giorno e glipizide da 2,5 a 20 mg/die è stato condotto in pazienti con compromissione renale da moderata a grave. Questo studio ha coinvolto 423 pazienti con danno renale cronico (velocità di filtrazione glomerulare stimata  $< 50$  ml/min). Dopo 54 settimane, la riduzione media della HbA1c rispetto al basale è stata di -0,76 % con sitagliptin e -0,64 % con glipizide (analisi per protocollo). In questo studio, il profilo di efficacia e di sicurezza di sitagliptin 25 o 50 mg una volta al giorno è stato generalmente simile a quello osservato in altri studi in monoterapia effettuati in pazienti con funzionalità renale normale. L'incidenza di ipoglicemia nel gruppo sitagliptin (6.2 %) è stata significativamente più bassa rispetto a quella osservata nel gruppo glipizide (17.0 %). C'è stata anche una differenza significativa tra i gruppi relativamente alla variazione del peso corporeo rispetto al basale (sitagliptin -0.6 kg; glipizide +1.2 kg).

Un altro studio di confronto tra sitagliptin 25 mg una volta al giorno e glipizide da 2.5 a 20 mg/die è stato condotto su 129 pazienti con ESRD che erano in dialisi. Dopo 54 settimane, la riduzione media di HbA1c rispetto al basale è stata di -0.72 % con sitagliptin e -0.87 % con glipizide. In questo studio, il profilo di efficacia e di sicurezza di sitagliptin 25 mg una volta al giorno è stato generalmente simile a quello osservato in altri studi in monoterapia effettuati in pazienti con funzionalità renale normale. L'incidenza di ipoglicemia non è stata significativamente differente tra i gruppi di trattamento (sitagliptin, 6.3 %; glipizide, 10.8%).

In un altro studio che ha coinvolto 91 pazienti con diabete di tipo 2 e con danno renale cronico (clearance della creatinina  $< 50$  ml/min), la sicurezza e la tollerabilità del trattamento con sitagliptin 25 o 50 mg una volta al giorno sono state generalmente simili al placebo. Inoltre, dopo 12 settimane, le riduzioni medie di HbA1c (sitagliptin -0.59 %; placebo -0.18 %) e FPG (sitagliptin -25.5 mg/dl; placebo -3.0 mg/dl) sono state generalmente simili a quelle osservate in altri studi in monoterapia su pazienti con funzionalità renale normale (vedere paragrafo 5.2).

TECOS è stato uno studio randomizzato condotto su 14,671 pazienti nella popolazione iniziale da trattare (*intention-to-treat*) con valori di HbA1c compresi tra  $\geq 6.5$  e 8.0% e con malattia CV accertata trattati con sitagliptin (7,332) 100 mg al giorno (o 50 mg al giorno se il valore basale di eGFR era  $\geq 30$  e  $< 50$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o placebo (7,339) in aggiunta alla terapia solitamente utilizzata per il raggiungimento degli standard regionali per i fattori di rischio di HbA1c e CV. I pazienti con eGFR  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> non dovevano essere arruolati nello studio. La popolazione dello studio comprendeva 2,004 pazienti di età  $\geq 75$  anni e 3,324 pazienti con compromissione renale (eGFR  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).



Nel corso dello studio, la differenza media stimata (SD) complessiva di HbA1c tra i gruppi sitagliptin e placebo è stata di 0.29% (0.01), IC al 95% (-0.32, -0.27); p<0.001. L'endpoint cardiovascolare primario era un composito di prima occorrenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per angina instabile. Gli endpoint cardiovascolari secondari comprendevano la prima occorrenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale; prima occorrenza dei singoli componenti dell'endpoint primario composito; mortalità per qualunque causa; e ricoveri in ospedale per insufficienza cardiaca congestizia.

Dopo un follow-up mediano di 3 anni, sitagliptin, quando aggiunto alla terapia abituale, non ha aumentato il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori o il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto alla terapia abituale senza sitagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 (Tabella 3).

**Tabella 3. Tassi degli outcome cardiovascolari compositi e dei principali outcome secondari**

	SITAGLIPTIN DOC 100 mg		Placebo		Rapporto di rischio (IC al 95%)	Valore p <sup>†</sup>
	N (%)	Tasso d'incidenza per 100 pazienti -anno*	N (%)	Tasso d'incidenza per 100 pazienti anno*		
<b>Analisi nella popolazione iniziale da trattare (intention-to-treat)</b>						
Numero di pazienti	7.332		7.339			
<b>Endpoint primario composito</b> (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per angina instabile)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2	0.98 (0.89-1.08)	<0.001
<b>Endpoint secondario composito</b> (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale)	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6	0.99 (0.89-1.10)	<0.001
<b>Outcome secondario</b>						
Morte cardiovascolare	380 (5.2)	1.7	366 (5.0)	1.7	1.03 (0.89-1.19)	0.711
Tutti gli infarti miocardici (fatali e non fatali)	300 (4.1)	1.4	316 (4.3)	1.5	0.95 (0.81-1.11)	0.487
Tutti gli ictus (fatali e non fatali)	178 (2.4)	0.8	183 (2.5)	0.9	0.97 (0.79-1.19)	0.760
Ospedalizzazione per angina instabile	116 (1.6)	0.5	129 (1.8)	0.6	0.90 (0.70-1.16)	0.419
Morte per qualunque causa	547 (7.5)	2.5	537 (7.3)	2.5	1.01 (0.90-1.14)	0.875
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca‡	228 (3.1)	1.1	229 (3.1)	1.1	1.00 (0.83-1.20)	0.983

\*Il tasso d'incidenza per 100 pazienti-anno è calcolato come  $100 \times$  (numero totale di pazienti con  $\geq 1$  evento durante il periodo di esposizione eleggibile per il totale pazienti-anno di follow-up).

† Basato su un modello di Cox stratificato per regione. Per gli endpoint compositi, il valore p corrisponde ad un test di non inferiorità volto a dimostrare che il rapporto di rischio è inferiore a 1,3. Per tutti gli altri endpoint, il valore p corrisponde ad un test di differenze nei rapporti di rischio.

‡ L'analisi della ospedalizzazione per insufficienza cardiaca è stata aggiustata per storia anamnestica di insufficienza cardiaca al basale.

#### Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio in doppio cieco di 54 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di sitagliptin 100 mg una volta al giorno nei pazienti pediatrici (da 10 a 17 anni di età) con diabete di tipo 2 che non erano in terapia anti-iperlipidemiche da almeno 12 settimane (con HbA1c da 6,5 % a 10 %) o che erano in terapia con una dose stabile di insulina da almeno 12 settimane (con HbA1c da 7 % a 10 %). I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con sitagliptin 100 mg una volta al giorno o con placebo per 20 settimane.

Il valore medio al basale di HbA1c è stato di 7,5 %. Il trattamento con sitagliptin 100 mg non ha fornito un miglioramento significativo di HbA1c a 20 settimane. La riduzione di HbA1c nei pazienti trattati con sitagliptin (N=95) è stata dello 0,0 % rispetto allo 0,2 % nei pazienti trattati con placebo (N=95), una differenza di -0,2 % (IC 95 %: -0,7; 0,3). Vedere paragrafo 4.2.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale di una dose da 100 mg a soggetti sani, sitagliptin è stato assorbito rapidamente, con il picco di concentrazioni plasmatiche (T<sub>max</sub> mediana) da 1 fino a 4 ore dalla somministrazione, l'AUC plasmatica media di sitagliptin è stata di 8.52 µM•ora, la C<sub>max</sub> è stata di 950 nM. La biodisponibilità assoluta di sitagliptin è di circa 87 %. Poiché la somministrazione concomitante di sitagliptin con un pasto ad alto contenuto lipidico non ha avuto effetti sulla farmacocinetica, SITAGLIPTIN DOC può essere somministrato con o senza cibo.

L'AUC plasmatica di sitagliptin è aumentata in modo dose-proporzionale. La dose-proporzionalità non è stata accertata per la C<sub>max</sub> e per la C<sub>24h</sub> (la C<sub>max</sub> è aumentata in misura maggiore rispetto alla dose-proporzionalità e la C<sub>24h</sub> è aumentata in misura minore rispetto alla dose-proporzionalità).

#### Distribuzione

Il volume medio di distribuzione allo stato stazionario dopo una dose singola endovenosa di 100 mg di SITAGLIPTIN DOC a soggetti sani è di circa 198 litri. La frazione di sitagliptin legata in modo reversibile alle proteine plasmatiche è bassa (38 %).

#### Biotrasformazione

Sitagliptin viene eliminato immodificato principalmente per via urinaria, e il metabolismo rappresenta una via metabolica minore. Circa il 79 % di sitagliptin viene escreto immodificato nelle urine.

Dopo una dose di [14C] sitagliptin *per os*, circa il 16 % della radioattività è stata escreta come metaboliti di sitagliptin. Sei metaboliti di sitagliptin sono stati rinvenuti in tracce e non ci si aspetta che essi contribuiscano all'attività inibitoria di sitagliptin sulla DPP-4 plasmatica. Studi *in vitro* hanno indicato che l'enzima principalmente responsabile del limitato metabolismo di sitagliptin è il CYP3A4, con un contributo del CYP2C8.

Dati *in vitro* hanno mostrato che sitagliptin non è un inibitore degli isoenzimi del CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6, e non è un induttore di CYP3A4 e CYP1A2.

#### Eliminazione

Dopo la somministrazione di una dose di [14C] sitagliptin per via orale a soggetti sani, circa il 100 % della radioattività somministrata è stata eliminata nelle feci (13 %) o nelle urine (87 %) entro una settimana dalla somministrazione. Il t<sub>1/2</sub> terminale apparente dopo una dose di 100 mg di sitagliptin per via orale è stato di circa 12.4 ore. Sitagliptin si accumula solo in minima parte a seguito di dosi multiple. La clearance renale è stata di circa 350 ml/min.

L'eliminazione di sitagliptin avviene principalmente attraverso l'escrezione renale e implica una secrezione tubulare attiva. Sitagliptin è un substrato per il trasportatore anionico organico umano 3 (hOAT-3) che può essere coinvolto nell'eliminazione renale di sitagliptin. La rilevanza clinica di hOAT-3 nel trasporto di sitagliptin non è stata stabilita. Sitagliptin è anche un substrato della glicoproteina-P, che può anche essere coinvolta nella mediazione dell'eliminazione renale di sitagliptin. Tuttavia la ciclosporina, un inibitore della glicoproteina-P, non ha ridotto la clearance renale di sitagliptin. Sitagliptin non è un substrato per i trasportatori OCT2 o OAT1 o PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin non ha inibito il trasporto mediato da OAT3 (IC<sub>50</sub>=160 µM) o glicoproteina-P (fino a 250 µM) a concentrazioni plasmatiche rilevanti dal punto di vista terapeutico. In uno studio clinico sitagliptin ha avuto un effetto limitato sulle concentrazioni plasmatiche della digossina indicando che sitagliptin può essere un debole inibitore della glicoproteina-P.

#### Caratteristiche dei pazienti

La farmacocinetica di sitagliptin è stata generalmente simile nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2.

#### Compromissione renale

Uno studio a dose singola in aperto per valutare la farmacocinetica di una dose ridotta di sitagliptin (50 mg) è stato condotto su pazienti con vari gradi di danno renale cronico rispetto a soggetti di controllo normali sani. Lo studio ha incluso pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave, e pazienti con ESRD in emodialisi. Inoltre, gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di sitagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 e con compromissione renale lieve, moderata o grave (inclusa ESRD) sono stati valutati utilizzando l'analisi farmacocinetica di popolazione.

Rispetto a soggetti di controllo normali sani, l'AUC plasmatica di sitagliptin è aumentata di circa 1,2 volte e 1,6 volte in pazienti con compromissione renale lieve (GFR da ≥ 60 a < 90 ml/min) e in pazienti con compromissione renale moderata (GFR da ≥ 45 a < 60 ml/min), rispettivamente.

Poiché aumenti di tale entità non sono clinicamente rilevanti, in questi pazienti non è necessario un aggiustamento della dose.

L'AUC plasmatica di sitagliptin è aumentata di circa 2 volte in pazienti con compromissione renale moderata (GFR da ≥ 30 a < 45 ml/min) e di circa 4 volte in pazienti con compromissione renale grave (GFR < 30 ml/min), inclusi pazienti con ESRD in emodialisi. Sitagliptin è stato rimosso in misura modesta dall'emodialisi (13,5 % nel corso di una seduta di emodialisi da 3 a 4 ore a partire da 4 dopo la somministrazione della dose). Per ottenere concentrazioni plasmatiche di sitagliptin simili a quelle dei pazienti con funzionalità renale normale, nei pazienti con GFR < 45 ml/min sono raccomandati dosaggi più bassi (vedere paragrafo 4.2).

#### Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (punteggio di Child-Pugh ≤ 9), non è necessario alcun aggiustamento della dose per SITAGLIPTIN DOC. Non c'è esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica

grave (punteggio di Child-Pugh > 9). Tuttavia, poiché sitagliptin viene eliminato principalmente per via renale, non ci si aspetta che la compromissione epatica grave influenzi la farmacocinetica di sitagliptin.

#### *Anziani*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in base all'età. L'età non ha avuto un impatto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di sitagliptin in base ai dati di un'analisi di farmacocinetica di popolazione di Fase I e di Fase II. I soggetti anziani (da 65 a 80 anni) hanno avuto concentrazioni plasmatiche di sitagliptin circa il 19 % più elevate rispetto ai soggetti più giovani.

#### *Popolazione pediatrica*

È stata studiata la farmacocinetica di sitagliptin (dose singola di 50 mg, 100 mg o 200 mg) nei pazienti pediatrici (da 10 a 17 anni di età) con diabete di tipo 2. In questa popolazione, l'AUC di sitagliptin nel plasma, adeguata per dose, è stata di circa il 18 % minore rispetto ai pazienti adulti con diabete di tipo 2 per una dose di 100 mg. Questa differenza non è stata considerata clinicamente significativa rispetto ai pazienti adulti in base alla relazione piana farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) tra le dosi di 50 mg e 100 mg. Non sono stati condotti studi con sitagliptin nei pazienti pediatrici di età < 10 anni.

#### *Altre caratteristiche dei pazienti*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base a sesso, etnia, o indice di massa corporea (BMI). Queste caratteristiche non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di sitagliptin sulla base dei dati di un'analisi composita di farmacocinetica di Fase I e ai dati di un'analisi di farmacocinetica di popolazione di Fase I e di Fase II.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nei roditori, a valori di esposizione sistemica uguali a 58 volte il livello di esposizione nell'uomo, sono state osservate tossicità renale ed epatica, mentre il livello senza effetto è stato trovato a valori 19 volte il livello di esposizione nell'uomo. Nei ratti, a livelli di esposizione uguali a 67 volte il livello di esposizione clinica nell'uomo, sono state osservate anomalie nei denti incisivi; il livello senza effetto per questo evento è stato di 58 volte in base ad uno studio di 14 settimane sui ratti. La rilevanza di questi dati per l'uomo non è nota. Nei cani, a livelli di esposizione pari a circa 23 volte il livello di esposizione clinica, sono stati osservati segni fisici transitori legati al trattamento, alcuni dei quali suggeriscono tossicità neurale, quali respirazione a bocca aperta, salivazione, emesi bianca schiumosa, atassia, tremore, diminuzione dell'attività e/o postura curva. A dosi equivalenti a circa 23 volte il livello di esposizione sistemica nell'uomo, è stata inoltre osservata a livello istologico una degenerazione del muscolo scheletrico da molto lieve a lieve. Un livello senza effetto per questi eventi è stato trovato ad un'esposizione pari a 6 volte il livello di esposizione clinica.

Sitagliptin non ha mostrato genotossicità negli studi preclinici. Sitagliptin non è stato carcinogenico nei topi. Nei ratti vi è stato un aumento dell'incidenza di adenomi e carcinomi epatici a livelli di esposizione sistemica pari a 58 volte il livello di esposizione nell'uomo. Poiché è stato mostrato che l'epatotossicità si correla con l'induzione di neoplasie epatiche nei ratti, tale aumento dell'incidenza di tumori epatici nei ratti era probabilmente secondario alla tossicità epatica cronica che si verifica a queste dosi elevate. A causa dell'ampio margine di sicurezza (19 volte a questo livello senza effetto), queste trasformazioni neoplastiche non sono considerate rilevanti rispetto alle circostanze di esposizione nell'uomo.

In ratti maschi e femmine trattati con sitagliptin prima e durante l'accoppiamento non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità.

In studi sullo sviluppo pre-/postnatale condotti su ratti, sitagliptin non ha mostrato effetti avversi.

Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato un lieve aumento correlato al trattamento dell'incidenza di malformazioni delle costole fetali (costole assenti, ipoplasiche, e ondulate), nella prole di ratti a livelli di esposizione sistemica superiori di 29 volte i livelli di esposizione nell'uomo. Nei conigli a livelli di esposizione superiori a 29 volte i livelli di esposizione nell'uomo è stata osservata tossicità materna. A causa degli ampi margini di sicurezza, questi risultati non suggeriscono un rischio rilevante per la riproduzione nell'uomo. Sitagliptin viene secreto in quantità apprezzabili nel latte di ratti durante l'allattamento (rapporto latte/plasma: 4:1).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Calcio idrogeno fosfato  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Sodio croscarmellosso (E468)  
Silice colloidale anidra  
Sodio stearil fumarato  
Magnesio stearato (E470b)

#### Rivestimento della compressa:

Alcol polivinilico parzialmente idrolizzato (E1203)  
Biossido di titanio (E171)  
Macrogol/PEG (E1521)

Talco (E553b)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

36 mesi

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister opachi (PVC/PE/PVDC e alluminio). Confezioni da 28 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DOC Generici S.r.l.  
Via Turati 40  
20121 Milano  
Italia

**8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

047830031 - 100 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Gennaio 2022

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Aprile 2022