

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tesavel 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene sitagliptin fosfato monoidrato, equivalente a sitagliptin 25 mg. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa). Compressa rivestita con film rosa, rotonda, con "221" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche Per pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2, Tesavel 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 per controindicazioni o intolleranza. in duplice terapia orale in associazione con • metformina quando dieta ed esercizio fisico più metformina da sola non forniscono un controllo adeguato della glicemia. • una sulfonilurea quando dieta ed esercizio fisico più la dose massima tollerata di una sulfonilurea da sola non forniscono un controllo adeguato della glicemia e quando la metformina non è appropriata per controindicazioni o intolleranza. • un agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR γ) (per es., un tiazolidinedione) quando è appropriato l'uso di un agonista PPAR γ e quando dieta ed esercizio fisico più l'agonista PPAR γ da solo non forniscono un adeguato controllo della glicemia. in triplice terapia orale in associazione con • una sulfonilurea e metformina quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo adeguato della glicemia. • un agonista PPAR γ e metformina quando è appropriato l'uso di un agonista PPAR γ e quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo adeguato della glicemia. Tesavel è anche indicato come terapia aggiuntiva all'insulina (con o senza metformina) quando dieta ed esercizio 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 è usato in associazione con metformina e/o un agonista PPAR γ , la dose di metformina e/o dell'agonista PPAR γ deve essere mantenuta e Tesavel deve essere somministrato in concomitanza. Quando Tesavel è usato in associazione con una sulfonilurea o con insulina, può essere presa in considerazione una dose più bassa della sulfonilurea o dell'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). Se viene dimenticata una dose di Tesavel, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda. Non si deve assumere una dose doppia nello stesso giorno. **Popolazioni speciali** **Danno renale** Quando si prende in considerazione l'uso di sitagliptin in associazione con un altro medicinale antidiabetico, devono essere controllate le modalità di utilizzo nei pazienti con danno renale. Per i pazienti con danno renale lieve (clearance della creatinina [CrCl] ≥ 50 mL/min), non è richiesto aggiustamento di dose. Per i pazienti con danno renale moderato (CrCl da ≥ 30 a < 50 mL/min) la dose di Tesavel è di 50 mg una volta al giorno. Per i pazienti con danno renale grave (CrCl < 30 mL/min) o con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) che necessitano di emodialisi o dialisi peritoneale, la dose di Tesavel è di 25 mg una volta al giorno. Il trattamento può essere somministrato indipendentemente dalla tempistica di effettuazione della dialisi. Poiché c'è un aggiustamento del dosaggio in base alla funzionalità renale, prima di iniziare la terapia con Tesavel e successivamente in modo periodico è raccomandata la valutazione della funzionalità renale. **Compromissione epatica** Non è necessario un aggiustamento di dose per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Tesavel 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 di dose in base all'età. **Popolazione pediatrica** Ancora non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di sitagliptin nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. Non ci sono dati disponibili. **Modo di somministrazione** Tesavel può essere assunto indipendentemente dai pasti. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** **Generalità** Tesavel 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. Qualora si sospetti la presenza di pancreatite, la terapia con Tesavel e con altri medicinali potenzialmente sospetti deve essere interrotta; qualora sia confermata la diagnosi di pancreatite acuta, la terapia con Tesavel non deve essere ripresa. Si deve usare cautela in pazienti con una storia di pancreatite. **Ipo**glicemia quando usato in associazione con altri medicinali anti-iper

glicemici Negli studi clinici di Tesavel in monoterapia e come parte di terapia di associazione con medicinali non noti per causare ipoglicemia (ad es. metformina e/o un agonista PPAR γ), l'incidenza di ipoglicemia riportata con sitagliptin è stata simile all'incidenza nei pazienti che assumevano placebo. Quando sitagliptin è stato usato in associazione con insulina o 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). **Danno renale** Sitagliptin è escreto per via renale. Per ottenere concentrazioni plasmatiche di sitagliptin simili a quelle che si hanno nei pazienti con funzionalità renale normale, sono raccomandati dosaggi più bassi nei pazienti con danno renale moderato e grave, come pure 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 anti-diabetico, devono essere controllate le modalità di utilizzo nei pazienti con danno renale. **Reazioni di ipersensibilità** Nelle segnalazioni post-marketing sono state riportate reazioni gravi di ipersensibilità in pazienti trattati con sitagliptin. 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 avvenute dopo la prima dose. In caso di sospetta reazione di ipersensibilità, il trattamento con Tesavel deve essere interrotto. Altre possibili cause dell'evento devono essere indagate e deve essere iniziato un trattamento alternativo per il diabete. **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 in somministrazione concomitante è limitato. Studi *in vitro* hanno indicato che il principale enzima responsabile per il 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. Il metabolismo potrebbe avere un ruolo più significativo per l'eliminazione di sitagliptin nel contesto di danno renale grave o di malattia renale allo stadio terminale (ESRD). Per questa ragione è possibile che potenti inibitori del CYP3A4 (es. chetoconazolo, itraconazolo, ritonavir, claritromicina) possano alterare la farmacocinetica di sitagliptin in pazienti con danno renale grave o ESRD. Gli effetti dei potenti inibitori del CYP3A4 in un quadro di danno renale non sono stati accertati in uno studio clinico. Studi di trasporto *in vitro* hanno mostrato che sitagliptin è un substrato per la p-glicoproteina e per il trasportatore anionico organico 3 (OAT3). Il trasporto di sitagliptin mediato da OAT3 è stato inibito in vitro dal probenecid sebbene il rischio di interazioni clinicamente rilevanti venga considerato limitato. La somministrazione concomitante di OAT3 inibitori non è stata valutata *in vivo*. **Metformina:** la somministrazione concomitante di dosaggi multipli di metformina 1.000 mg con sitagliptin 50 mg 2 volte al giorno non ha alterato significativamente la farmacocinetica di sitagliptin in pazienti con diabete di tipo 2. **Ciclosporina:** è stato eseguito uno studio per valutare l'effetto della ciclosporina, un potente inibitore della p-glicoproteina, 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_{max} 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 rilevante. Non sono attese pertanto interazioni rilevanti con altri inibitori della p-glicoproteina. **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_{max} plasmatica è aumentata in media del 18 %. Non sono raccomandati aggiustamenti di dose di digossina. La tossicità per digossina deve essere tuttavia monitorata nei pazienti a rischio di tossicità per digossina 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 evidenza in vivo di una bassa propensione a causare interazioni con i substrati di CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, e con il trasportatore di cationi organici (OCT). Sitagliptin può essere un debole inibitore della p-glicoproteina *in vivo*. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Gravidanza** Non vi sono dati adeguati sull'uso di sitagliptin in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una 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, Tesavel non deve essere usato durante la gravidanza. **Allattamento** Non è noto se sitagliptin venga escreto nel latte umano. Studi sull'animale hanno mostrato l'escrezione di sitagliptin nel latte materno. Tesavel non deve essere usato durante l'allattamento. **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** Tesavel non influenza o influenza 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. In aggiunta, quando Tesavel è usato in associazione con una sulfonilurea o con insulina i pazienti devono essere messi al corrente del rischio di ipoglicemia. **4.8 Effetti indesiderati Riassunto del profilo di sicurezza** Sono state segnalate reazioni avverse gravi comprese la pancreatite e le 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 (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 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 dagli studi clinici controllati con placebo di sitagliptin in monoterapia e dall'esperienza post-marketing

Reazione avversa	Frequenza della reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	
reazioni di ipersensibilità incluse le risposte anafilattiche ^{*,†}	Frequenza non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
ipoglicemia [†]	Comune
Patologie del sistema nervoso	
cefalea	Comune
capogiro	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
malattia polmonare interstiziale [*]	Frequenza non nota
Patologie gastrointestinali	
stipsi	Non comune
vomito [*]	Frequenza non nota
pancreatite acuta ^{*,†,‡}	Frequenza non nota
pancreatite emorragica e necrotizzante fatale e non-fatale ^{*,†}	Frequenza non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
prurito [*]	Non comune
angioedema ^{*,†}	Frequenza non nota
eruzione cutanea ^{*,†}	Frequenza non nota
orticaria ^{*,†}	Frequenza non nota
vasculite cutanea ^{*,†}	Frequenza non nota
patologie cutanee esfoliative inclusa la sindrome di Stevens-Johnson ^{*,†}	Frequenza non nota
pemfigoide bolloso [*]	Frequenza non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
artralgia [*]	Frequenza non nota
mialgia [*]	Frequenza non nota
dolore dorsale [*]	Frequenza non nota
artropatia [*]	Frequenza non nota
Patologie renali e urinarie	
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 esperienze avverse correlate al farmaco sopra descritte, le esperienze 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 hanno compreso infezione del tratto respiratorio superiore e rinofaringite. Ulteriori esperienze avverse segnalate indipendentemente dalla relazione causale con il medicinale che si sono verificate più comunemente in pazienti trattati con sitagliptin (che non hanno raggiunto il livello del 5 %, ma che si sono verificate con un'incidenza di > 0,5 % più alta con sitagliptin rispetto a quella del gruppo di controllo) hanno compreso osteoartrite e dolore alle estremità. Alcune reazioni avverse sono state osservate più frequentemente negli studi sull'uso associato di sitagliptin con altri medicinali anti-diabetici rispetto agli studi di sitagliptin in monoterapia. Queste hanno compreso 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 secchezza della bocca (non comune con insulina (con o senza metformina)). *TECOS Studio sulla Sicurezza Cardiovascolare* Lo studio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin) ha incluso 7.332 pazienti trattati con sitagliptin, 100 mg al giorno (o 50 mg al giorno se il valore basale di eGFR era ≥ 30 e <50 mL/min/1,73 m²) e 7.339 pazienti trattati con placebo nella popolazione intention-to-treat. Entrambi i trattamenti sono stati aggiunti alla terapia solitamente utilizzata per il raggiungimento dei valori standard regionali per l'HbA_{1c} e per i fattori di rischio CV. L'incidenza globale di eventi avversi gravi nei pazienti trattati con sitagliptin è stata simile a quella dei pazienti trattati con placebo. Nella popolazione intention-to-treat, tra i pazienti che stavano usando insulina e/o una sulfonilurea al basale, l'incidenza di ipoglicemia severa è stata di 2,7% nei pazienti trattati con sitagliptin e 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 severa è stata di 1,0% nei pazienti trattati con sitagliptin e 0,7% nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza di diagnosi confermate di eventi di pancreatite è stata di 0,3% nei pazienti trattati con sitagliptin e 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>. **4.9 Sovradosaggio** Durante gli studi clinici controllati in soggetti sani, sono state somministrate dosi singole di sitagliptin fino ad 800 mg. In uno studio sono stati osservati aumenti minimi del QTc, non considerati clinicamente rilevanti con una dose di sitagliptin di 800 mg. Non vi è esperienza con dosi superiori a 800 mg negli studi clinici. In studi di Fase I a dosi multiple, 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 non sono state osservate reazioni avverse correlate con le dosi. In caso di sovradosaggio, è ragionevole fare uso delle comuni misure di supporto, per es.: rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, fare uso di monitoraggio clinico (inclusa l'effettuazione di un elettrocardiogramma) e istituire terapia di supporto qualora richiesto. La dializzabilità di sitagliptin è modesta. Negli studi clinici, circa il 13,5 % della dose è stato rimosso nel corso di una sessione di emodialisi di 3-4 ore. Si può prendere in considerazione un'emodialisi prolungata se ritenuto appropriato dal punto di vista clinico. La dializzabilità di sitagliptin con dialisi peritoneale non è nota.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), codice ATC: A10BH01. Meccanismo d'azione Tesavel appartiene a una classe di medicinali antiperglicemici per uso orale denominati inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4). Il miglioramento del controllo glicemico osservato con questo medicinale può essere mediato dall'aumento dei livelli di incretine attive. Le incretine, ormoni che comprendono il peptide-1 glucagone-simile (GLP-1) ed il polipeptide insulinotropico glucosiodipendente (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 la glicemia è normale o elevata, GLP-1 e GIP aumentano la sintesi e il rilascio di insulina da parte delle cellule pancreatiche beta attraverso vie di segnalazione intracellulari che coinvolgono l'AMP ciclico. Il trattamento con GLP-1 o con gli inibitori della DPP-4 in modelli animali di diabete di tipo 2 ha dimostrato di migliorare la risposta delle cellule beta al glucosio e di stimolare la biosintesi e il rilascio di insulina. Con livelli più alti di insulina, l'assorbimento tissutale di glucosio viene aumentato. GLP-1 diminuisce inoltre la secrezione di glucagone da parte delle cellule pancreatiche alfa. Minori concentrazioni di glucagone, insieme a più alti livelli di insulina, generano una ridotta produzione epatica di glucosio, che dà luogo ad una diminuzione della glicemia. Gli effetti di GLP-1 e GIP sono glucosio dipendenti così che quando la glicemia è bassa, non si osservano stimoli per il rilascio di insulina e per la soppressione della secrezione di glucagone da parte del GLP-1. Per entrambi GLP-1 e GIP la stimolazione del rilascio di insulina si alza quando il glucosio sale sopra le normali concentrazioni. Inoltre, il GLP-1 non influisce sulla 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 diminuzione della emoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) e minori concentrazioni di glucosio a digiuno e nel *post prandium*. 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 non inibisce l'attività degli enzimi strettamente correlati DPP-8 o DPP-9 a concentrazioni terapeutiche. In uno studio di 2 giorni effettuato in soggetti sani, sitagliptin da solo ha aumentato le concentrazioni del GLP-1 attivo, mentre la metformina da sola ha aumentato in modo simile le concentrazioni del GLP-1 attivo e di quello 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 (vedere Tabella 2). Sono stati condotti due studi per valutare efficacia e sicurezza di sitagliptin in monoterapia. Il trattamento con sitagliptin in monoterapia al dosaggio di 100 mg una volta al giorno ha prodotto miglioramenti significativi in termini di HbA_{1c}, di glucosio plasmatico a digiuno (FPG), e di glucosio post-prandiale a 2 ore (PPG a 2 ore), rispetto a placebo in due studi, uno della durata di 18 settimane e l'altro di 24 settimane. È stato osservato miglioramento dei marcatori surrogati di funzionalità delle cellule beta, inclusi HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), il rapporto proinsulina/insulina e le misure di risposta delle cellule beta al test di tolleranza ai pasti con campionamenti frequenti. L'incidenza di ipoglicemia osservata in pazienti trattati con sitagliptin è stata simile al placebo. Il peso corporeo nei due studi non è aumentato dal basale con la terapia con sitagliptin 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 a placebo in due studi a 24 settimane di sitagliptin come terapia aggiuntiva, uno in associazione con metformina ed uno in associazione con pioglitazone. Il cambiamento dal basale nel peso corporeo è stato simile per i pazienti trattati con sitagliptin rispetto al placebo. In questi studi c'è stata un'incidenza simile di ipoglicemia riportata per i pazienti trattati con sitagliptin o placebo. Uno studio controllato con placebo a 24 settimane 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 metformina ha indotto significativi miglioramenti nei parametri glicemici. I pazienti trattati con sitagliptin avevano un modesto aumento nel peso corporeo in confronto a quelli a cui era stato somministrato placebo. Uno studio controllato con placebo a 26 settimane 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. L'incidenza di ipoglicemia è stata simile anche 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 significativi miglioramenti nei parametri glicemici. Non c'è stata alcuna variazione significativa del peso corporeo rispetto al basale in entrambi i gruppi. In uno studio fattoriale a 24 settimane, controllato con placebo, di terapia di associazione dall'inizio, sitagliptin 50 mg due volte al giorno in associazione con metformina (500 mg o 1.000 mg due volte al giorno) ha determinato miglioramenti significativi nei parametri glicemici rispetto a ciascuna monoterapia. Il calo ponderale con l'associazione sitagliptin e metformina è stato simile a quello osservato con la metformina da sola o con placebo; non è stata osservata variazione dal basale nei pazienti trattati con sitagliptin in monoterapia. L'incidenza di ipoglicemia è risultata simile tra i gruppi di trattamento.

Tabella 2: Risultati dell'HbA_{1c} negli studi controllati con placebo in monoterapia e in terapia di associazione*

Studio	HbA _{1c} (%) media al basale	Cambiamento medio della HbA _{1c} (%) dal basale†	Cambiamento medio corretto per placebo della HbA _{1c} (%)‡ (95 % IC)
Studi in Monoterapia			
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno§ (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6‡ (-0,8, -0,4)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno¶ (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8‡ (-1,0, -0,6)
Studi con Terapia di Associazione			

Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia con metformina in corso [®] (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia con pioglitazone in corso [®] (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia con glimepiride in corso [®] (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia con glimepiride + metformina in corso [®] (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia con pioglitazone + metformina in corso [®] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0, -0,5)
Terapia iniziale (2 volte al giorno) [®] : Sitagliptin 50 mg + Metformina 500 mg (N= 183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Terapia iniziale (2 volte al giorno) [®] : Sitagliptin 50 mg + Metformina 1.000 mg (N= 178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad una terapia in corso con insulina (+/- metformina) [®] (N=305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 ^{¶¶} (-0,7, -0,4)

[®]Tutta la popolazione di pazienti trattati (analisi di intenzione al trattamento). [‡]Medie dei minimi quadrati aggiustate per precedente terapia ipoglicemica e valore al basale. [¶]p<0,001 paragonata a placebo o placebo + terapia di associazione. ^{¶¶}HbA_{1c} (%) a 18 settimane. ^{¶¶¶}HbA_{1c} (%) a 24 settimane. ^{¶¶¶¶}HbA_{1c} (%) a 26 settimane. ^{¶¶¶¶¶}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 HbA_{1c} 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 globale 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 dell'aggiunta di sitagliptin 100 mg una volta al giorno o glipizide (una sulfonilurea) in pazienti con controllo glicemico inadeguato in monoterapia con metformina, sitagliptin è risultato simile a glipizide nel ridurre l'HbA_{1c}. 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 ≤ 5 mg/die per tutto lo studio. I pazienti nel gruppo sitagliptin tuttavia sono andati incontro ad un numero maggiore di interruzioni per assenza di efficacia rispetto al gruppo glipizide. I pazienti trattati con sitagliptin hanno mostrato una diminuzione media di peso corporeo dal basale significativa 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 di efficienza di sintesi e rilascio dell'insulina, è migliorato con sitagliptin ed è peggiorato con il trattamento con glipizide. L'incidenza dell'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 HbA_{1c} 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 HbA_{1c} 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 effettuato in pazienti con danno renale da moderato a grave. Questo studio ha coinvolto 423 pazienti con danno renale cronico (velocità di filtrazione glomerulare stimato < 50 mL/min). Dopo 54 settimane, la riduzione media della HbA_{1c} rispetto ai valori basali 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 riguardo alla variazione rispetto al basale del peso corporeo (sitagliptin -2,6 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 effettuato in 129 pazienti con ESRD che erano in dialisi. Dopo 54 settimane, la riduzione media della HbA_{1c} rispetto ai valori basali 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 HbA_{1c} (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 in pazienti con funzionalità renale normale (vedere paragrafo 5.2). TECOS è stato uno studio randomizzato in 14.671 pazienti nella popolazione intention-to-treat con valori di HbA_{1c} compresi tra ≥ 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 ≥30 e <50 mL/min/1,73 m²) o placebo (7.339) aggiunti alla terapia solitamente utilizzata per il raggiungimento dei valori standard regionali per l'HbA_{1c} e per i fattori di rischio CV. I pazienti con eGFR <30 mL/min/1,73 m² non dovevano essere arruolati nello studio. La popolazione dello studio comprendeva 2.004 pazienti di età ≥ 75 anni e 3.324 pazienti con insufficienza renale (eGFR <60 mL/min/1,73 m²). Nel corso dello studio, la differenza media stimata (SD) globale della HbA_{1c} 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 primario cardiovascolare era un composito di prima insorgenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per angina instabile. Gli endpoint secondari cardiovascolari comprendevano prima insorgenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non

fatale o ictus non fatale; prima insorgenza dei singoli componenti dell’endpoint primario composito; morte per qualunque causa; e ricoveri in ospedale per insufficienza cardiaca congestizia. Dopo un follow-up mediano di tre anni, sitagliptin, quando aggiunto alla terapia solitamente utilizzata, non ha aumentato il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori o il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto alla terapia solitamente utilizzata senza sitagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 (Tabella 3).

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

	Sitagliptin 100 mg		Placebo			
	N (%)	Tasso d’incidenza per 100 pazienti-anno*	N (%)	Tasso d’incidenza per 100 pazienti-anno*	Rapporto di rischio (IC al 95%)	Valore p†
Analisi nella popolazione intention-to-treat						
Numero di pazienti	7.332		7.339			
Endpoint primario composito (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
Endpoint secondario composito (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
Outcome secondario						
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 × (numero totale di pazienti con ≥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 L’Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l’obbligo di presentare i risultati degli studi con Tesavel in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** **Assorbimento** Dopo somministrazione orale di una dose da 100 mg a soggetti sani, sitagliptin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco (T_{max} mediana) da 1 fino a 4 ore post-dose, l’AUC plasmatica media di sitagliptin è stata di 8,52 µM·ora, la C_{max} è stata di 950 nM. La biodisponibilità assoluta di sitagliptin è di circa 87 %. Poiché la somministrazione concomitante con sitagliptin di un pasto ad alto contenuto lipidico non ha avuto effetti sulla farmacocinetica, Tesavel può essere somministrato indipendentemente dai pasti. L’AUC plasmatica di sitagliptin è aumentata in modo dose-proporzionale. La dose-proporzionalità non è stata accertata per la C_{max} e per la C_{24h} (la C_{max} è aumentata in misura maggiore rispetto alla dose-proporzionalità e la C_{24h} 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 a soggetti sani è di circa 198 litri. La frazione di sitagliptin legata alle plasmaproteine in modo reversibile 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. Sono state rinvenute tracce di sei metaboliti di sitagliptin e non si prevede che essi contribuiscano all’attività DPP-4 inibitoria plasmatica di sitagliptin. Studi *in vitro* hanno indicato che l’enzima primariamente responsabile per il 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 os 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_{1/2} terminale apparente dopo una dose di 100 mg di sitagliptin per os è stato di circa 12,4 ore. Sitagliptin si accumula solo in minima parte con dosi multiple. La clearance renale è stata di circa 350 ml/min. L’eliminazione di sitagliptin ha luogo 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 implicato 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 p-glicoproteina, che può anche essere implicata nel mediare l’eliminazione renale di sitagliptin. Tuttavia la ciclosporina, un inibitore della p-glicoproteina, 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 (IC50=160 µM) o p-glicoproteina (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 della digossina plasmatica indicando che sitagliptin potrebbe essere un debole inibitore della p-glicoproteina. **Caratteristiche dei pazienti** La farmacocinetica di sitagliptin è stata generalmente simile in soggetti sani e in pazienti con diabete di tipo 2. **Danno renale** È stato condotto uno studio a dose singola in aperto per valutare la farmacocinetica di una dose ridotta di sitagliptin (50 mg) in pazienti con vari gradi di danno renale cronico rispetto a soggetti di controllo normali sani. Lo studio ha incluso pazienti con danno renale classificato in base alla clearance della creatinina come lieve (da 50 a < 80 ml/min), moderato (da 30 a < 50 ml/min), e grave (< 30 ml/min), e pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) in emodialisi. I pazienti con danno renale lieve non hanno avuto aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di sitagliptin rispetto ai soggetti di controllo normali sani. In pazienti con danno renale moderato è stato osservato un aumento di circa 2 volte dell’AUC plasmatica di sitagliptin, ed in pazienti con danno renale grave e con ESRD in emodialisi è stato osservato un aumento dell’AUC plasmatica pari a circa 4 volte rispetto a soggetti sani di controllo. Sitagliptin è stato rimosso in misura limitata dall’emodialisi (13,5% nel corso di una seduta di emodialisi da 3 a 4 ore a cominciare da 4 ore post-dose). Per ottenere concentrazioni plasmatiche di sitagliptin simili a quelle che si hanno nei pazienti con funzionalità renale normale, sono raccomandati dosaggi più bassi nei pazienti con danno renale moderato e grave, come pure nei pazienti con ESRD che necessitano di dialisi (vedere paragrafo 4.2). **Compromissione epatica** Non è necessario aggiustamento della dose per Tesavel in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (punteggio di Child-Pugh ≤ 9). Non c’è esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica grave (punteggio di Child-Pugh > 9). Tuttavia, poiché sitagliptin viene eliminato in primo luogo per via renale, non è previsto che la compromissione epatica grave influenzi la farmacocinetica di sitagliptin. **Anziani** Non è richiesto 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. Negli anziani (da 65 a 80 anni) sono state osservate concentrazioni plasmatiche di sitagliptin superiori di circa il 19 % rispetto ai giovani. **Popolazione pediatrica** Non sono stati condotti studi

con Tesavel nei pazienti pediatrici. *Altre caratteristiche dei pazienti* Non è necessario aggiustamento della dose in base a sesso, razza, o indice di massa corporea (BMI). Queste caratteristiche non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di sitagliptin in base ai 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 sono state osservate tossicità renale ed epatica a valori di esposizione sistemica uguali a 58 volte all'esposizione nell'uomo, mentre il livello senza effetto è stato trovato a valori 19 volte l'esposizione nell'uomo. Nei ratti sono state osservate anomalie degli incisivi a livelli di esposizione uguali a 67 volte l'esposizione clinica nell'uomo; 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 sono stati osservati segni fisici transitori legati al trattamento a livelli di esposizione pari a circa 23 volte il livello di esposizione clinica 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 dimostrato 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 l'esposizione nell'uomo. Poiché è stato mostrato che l'epatotossicità è correlata con l'induzione di neoplasie epatiche nel ratto, questo aumento dell'incidenza dei tumori epatici nel ratto è 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 lesioni 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 coste fetali (coste assenti, ipoplasiche, e ondulate) nella prole di ratti a livelli di esposizione sistemica superiori di 29 volte ai livelli di esposizione nell'uomo. In 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 reperti non suggeriscono la presenza di rischi rilevanti 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: cellulosa microcristallina (E460) calcio idrogeno fosfato anidro (E341) croscarmellosa sodica (E468) magnesio stearato (E470b) sodio stearil fumarato Rivestimento della compressa: poli(vinil alcol) macrogol 3350 talco (E553b) titanio diossido (E171) ossido di ferro rosso (E172) ossido di ferro giallo (E172) **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. **6.5 Natura, contenuto del contenitore** Blister opachi (PVC/PE/PVDC e alluminio). Confezioni da 14, 28, 30, 56, 84, 90 o 98 compresse rivestite con film e 50 x 1 compresse rivestite con film in blister divisibile per dose unitaria. 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

Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito *Rappresentante per l'Italia*: ADDENDA PHARMA S.r.l. Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma *Concessionaria per la vendita*: Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A. Via Pontina Km 30,400 – 00071 Pomezia (RM)

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

EU/1/07/435/001
EU/1/07/435/002
EU/1/07/435/003
EU/1/07/435/004
EU/1/07/435/005
EU/1/07/435/006
EU/1/07/435/019
EU/1/07/435/020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 10 gennaio 2008 Data del rinnovo più recente: 20 settembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28 gennaio 2016

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti.
Prescrizione del medicinale soggetto a diagnosi – PT
Classe A – RRL

Prezzo € 62,34



Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tesavel 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene sitagliptin fosfato monoidrato, equivalente a sitagliptin 50 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film beige chiaro, rotonda, con "112" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche Per pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2, Tesavel 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 per controindicazioni o intolleranza. in duplice terapia orale in associazione con • metformina quando dieta ed esercizio fisico più metformina da sola non forniscono un controllo adeguato della glicemia. • una sulfonilurea quando dieta ed esercizio fisico più la dose massima tollerata di una sulfonilurea da sola non forniscono un controllo adeguato della glicemia e quando la metformina non è appropriata per controindicazioni o intolleranza. • un agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR γ) (per es., un tiazolidinedione) quando è appropriato l'uso di un agonista PPAR γ e quando dieta ed esercizio fisico più l'agonista PPAR γ da solo non forniscono un adeguato controllo della glicemia. in triplice terapia orale in associazione con • una sulfonilurea e metformina quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo adeguato della glicemia. • un agonista PPAR γ e metformina quando è appropriato l'uso di un agonista PPAR γ e quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo adeguato della glicemia. • un agonista PPAR γ e metformina quando è appropriato l'uso di un agonista PPAR γ e quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo adeguato della glicemia. • un agonista PPAR γ e metformina quando è appropriato l'uso di un agonista PPAR γ e quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo adeguato della glicemia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione **Posologia** La dose è di 100 mg di sitagliptin una volta al giorno. Quando è usato in associazione con metformina e/o un agonista PPAR γ , la dose di metformina e/o dell'agonista PPAR γ deve essere mantenuta e Tesavel deve essere somministrato in concomitanza. Quando Tesavel è usato in associazione con una sulfonilurea o con insulina, può essere presa in considerazione una dose più bassa della sulfonilurea o dell'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). Se viene dimenticata una dose di Tesavel, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda. Non si deve assumere una dose doppia nello stesso giorno. **Popolazioni speciali** **Danno renale** Quando si prende in considerazione l'uso di sitagliptin in associazione con un altro medicinale antidiabetico, devono essere controllate le modalità di utilizzo nei pazienti con danno renale. Per i pazienti con danno renale lieve (clearance della creatinina [CrCl] ≥ 30 mL/min), non è richiesto aggiustamento di dose. Per i pazienti con danno renale moderato (CrCl da ≥ 30 a < 50 mL/min), la dose di Tesavel è di 50 mg una volta al giorno. Per i pazienti con danno renale grave (CrCl < 30 mL/min) o con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) che necessitano di emodialisi o dialisi peritoneale, la dose di Tesavel è di 25 mg una volta al giorno. Il trattamento può essere somministrato indipendentemente dalla tempistica di effettuazione della dialisi. Poiché c'è un aggiustamento del dosaggio in base alla funzionalità renale, prima di iniziare la terapia con Tesavel e successivamente in modo periodico è raccomandata la valutazione della funzionalità renale. **Compromissione epatica** Non è necessario un aggiustamento di dose per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Tesavel 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 di dose in base all'età. **Popolazione pediatrica** Ancora non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di sitagliptin nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. Non ci sono dati disponibili. **Modo di somministrazione** Tesavel può essere assunto indipendentemente dai pasti. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego **Generalità** Tesavel 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. Qualora si sospetti la presenza di pancreatite, la terapia con Tesavel e con altri medicinali potenzialmente sospetti deve essere interrotta; qualora sia confermata la diagnosi di pancreatite acuta, la terapia con Tesavel non deve essere ripresa. Si deve usare cautela in pazienti con una storia di pancreatite. **Iperglicemia quando usato in associazione con altri medicinali anti-iperipoglicemici** Negli studi clinici di Tesavel in monoterapia e come parte di terapia di associazione con medicinali non noti per causare ipoglicemia (ad es. metformina e/o un agonista PPAR γ), l'incidenza di ipoglicemia riportata con sitagliptin è stata simile all'incidenza nei pazienti che assumevano placebo. Quando sitagliptin è stato usato in associazione con insulina o 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). **Danno renale** Sitagliptin è escreto per via renale. Per ottenere concentrazioni plasmatiche di sitagliptin simili a quelle che si hanno nei pazienti con funzionalità renale normale, sono raccomandati dosaggi più bassi nei pazienti con danno renale moderato e grave, come pure 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 anti-diabetico, devono essere controllate le modalità di utilizzo nei pazienti con danno renale. **Reazioni di ipersensibilità** Nelle segnalazioni post-marketing sono state riportate reazioni gravi di ipersensibilità in pazienti trattati con sitagliptin. 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 avvenute dopo la prima dose. In caso di sospetta reazione di ipersensibilità, il trattamento con Tesavel deve essere interrotto. Altre possibili cause dell'evento devono essere indagate e deve essere iniziato un trattamento alternativo per il diabete. **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 in somministrazione concomitante è limitato. Studi *in vitro* hanno indicato che il principale enzima responsabile per il 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. Il metabolismo potrebbe avere un ruolo più significativo per l'eliminazione di sitagliptin nel contesto di danno renale grave o di malattia renale allo stadio terminale (ESRD). Per questa ragione è possibile che potenti inibitori del CYP3A4 (es. chetoconazolo, itraconazolo, ritonavir, claritromicina) possano alterare la farmacocinetica di sitagliptin in pazienti con danno renale grave o ESRD. Gli effetti dei potenti inibitori del CYP3A4 in un quadro di danno renale non sono stati accertati in uno studio clinico. Studi di trasporto *in vitro* hanno mostrato che sitagliptin è un substrato per la p-glicoproteina e per il trasportatore anionico organico 3 (OAT3). Il trasporto di sitagliptin mediato da OAT3 è stato inibito *in vitro* dal probenecid sebbene il rischio di interazioni clinicamente rilevanti venga considerato limitato. La somministrazione concomitante di OAT3 inibitori non è stata valutata *in vivo*. **Metformina:** la somministrazione concomitante di dosaggi multipli di metformina 1.000 mg con sitagliptin 50 mg 2 volte al giorno non ha alterato significativamente la farmacocinetica di sitagliptin in pazienti con diabete di tipo 2. **Ciclosporina:** è stato eseguito uno studio per valutare l'effetto della ciclosporina, un potente inibitore della p-glicoproteina, 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_{max} 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 rilevante. Non sono attese pertanto interazioni rilevanti con altri inibitori della p-glicoproteina. **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 plasmatico della digossina è aumentato in media dell'11 %, e la C_{max} plasmatica è aumentata in media del 18 %. Non sono raccomandati aggiustamenti di dose di digossina. La tossicità per digossina deve essere tuttavia monitorata nei pazienti a rischio di tossicità per digossina 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 evidenza *in vivo* di una bassa propensione a causare interazioni con i substrati di CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, e con il trasportatore

di cationi organici (OCT). Sitagliptin può essere un debole inibitore della p-glicoproteina *in vivo*. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** Gravidanza Non vi sono dati adeguati sull'uso di sitagliptin in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una 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, Tesavel non deve essere usato durante la gravidanza. Allattamento Non è noto se sitagliptin venga escreto nel latte umano. Studi sull'animale hanno mostrato l'escrezione di sitagliptin nel latte materno. Tesavel non deve essere usato durante l'allattamento. 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** Tesavel non influenza o influenza 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. In aggiunta, quando Tesavel è usato in associazione con una sulfonilurea o con insulina i pazienti devono essere messi al corrente del rischio di ipoglicemia. **4.8 Effetti indesiderati** Riassunto del profilo di sicurezza Sono state segnalate reazioni avverse gravi comprese la pancreatite e le 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 (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 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 dagli studi clinici controllati con placebo di sitagliptin in monoterapia e dall'esperienza post-marketing

Reazione avversa	Frequenza della reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	
reazioni di ipersensibilità incluse le risposte anafilattiche*†	Frequenza non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
ipoglicemia†	Comune
Patologie del sistema nervoso	
cefalea	Comune
capogiro	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
malattia polmonare interstiziale*	Frequenza non nota
Patologie gastrointestinali	
stipsi	Non comune
vomito*	Frequenza non nota
pancreatite acuta*‡, †	Frequenza non nota
pancreatite emorragica e necrotizzante fatale e non-fatale*†	Frequenza non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
prurito*	Non comune
angioedema*†	Frequenza non nota
eruzione cutanea*†	Frequenza non nota
orticaria*†	Frequenza non nota
vasculite cutanea*†	Frequenza non nota
patologie cutanee esfoliative inclusa la sindrome di Stevens-Johnson*†	Frequenza non nota
pemfigoide bolloso*	Frequenza non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
artralgia*	Frequenza non nota
mialgia*	Frequenza non nota
dolore dorsale*	Frequenza non nota
artropatia*	Frequenza non nota
Patologie renali e urinarie	
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 esperienze avverse correlate al farmaco sopra descritte, le esperienze 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 hanno compreso infezione del tratto respiratorio superiore e rinofaringite. Ulteriori esperienze avverse segnalate indipendentemente dalla relazione causale con il medicinale che si sono verificate più comunemente in pazienti trattati con sitagliptin (che non hanno raggiunto il livello del 5 %, ma che si sono verificate con un'incidenza di > 0,5 % più alta con sitagliptin rispetto a quella del gruppo di controllo) hanno compreso osteoartrite e dolore alle estremità. Alcune reazioni avverse sono state osservate più frequentemente negli studi sull'uso associato di sitagliptin con altri medicinali anti-diabetici rispetto agli studi di sitagliptin in monoterapia. Queste hanno compreso 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 secchezza della bocca (non comune con insulina (con o senza metformina)). *TECOS Studio sulla Sicurezza Cardiovascolare* Lo studio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin) ha incluso 7.332 pazienti trattati con sitagliptin, 100 mg al giorno (o 50 mg al giorno se il valore basale di eGFR era ≥30 e <50 mL/min/1,73 m²) e 7.339 pazienti trattati con placebo nella popolazione intention-to-treat. Entrambi i trattamenti sono stati aggiunti alla terapia solitamente utilizzata per il

raggiungimento dei valori standard regionali per l'HbA_{1c} e per i fattori di rischio CV. L'incidenza globale di eventi avversi gravi nei pazienti trattati con sitagliptin è stata simile a quella dei pazienti trattati con placebo. Nella popolazione intention-to-treat, tra i pazienti che stavano usando insulina e/o una sulfonilurea al basale, l'incidenza di ipoglicemia severa è stata di 2,7% nei pazienti trattati con sitagliptin e 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 severa è stata di 1,0% nei pazienti trattati con sitagliptin e 0,7% nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza di diagnosi confermate di eventi di pancreatite è stata di 0,3% nei pazienti trattati con sitagliptin e 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>. **4.9 Sovradosaggio** Durante gli studi clinici controllati in soggetti sani, sono state somministrate dosi singole di sitagliptin fino ad 800 mg. In uno studio sono stati osservati aumenti minimi del QTc, non considerati clinicamente rilevanti con una dose di sitagliptin di 800 mg. Non vi è esperienza con dosi superiori a 800 mg negli studi clinici. In studi di Fase I a dosi multiple, 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 non sono state osservate reazioni avverse correlate con le dosi. In caso di sovradosaggio, è ragionevole fare uso delle comuni misure di supporto, per es.: rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, fare uso di monitoraggio clinico (inclusa l'effettuazione di un elettrocardiogramma) e istituire terapia di supporto qualora richiesto. La dializzabilità di sitagliptin è modesta. Negli studi clinici, circa il 13,5 % della dose è stato rimosso nel corso di una sessione di emodialisi di 3-4 ore. Si può prendere in considerazione un'emodialisi prolungata se ritenuto appropriato dal punto di vista clinico. La dializzabilità di sitagliptin con dialisi peritoneale non è nota.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), codice ATC: A10BH01. Meccanismo d'azione Tesavel appartiene a una classe di medicinali antiiperglicemici per uso orale denominati inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4). Il miglioramento del controllo glicemico osservato con questo medicinale può essere mediato dall'aumento dei livelli di incretine attive. Le incretine, ormoni che comprendono il peptide-1 glucagone-simile (GLP-1) ed il polipeptide insulinotropico glucosiodipendente (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 la glicemia è normale o elevata, GLP-1 e GIP aumentano la sintesi e il rilascio di insulina da parte delle cellule pancreatiche beta attraverso vie di segnalazione intracellulari che coinvolgono l'AMP ciclico. Il trattamento con GLP-1 o con gli inibitori della DPP-4 in modelli animali di diabete di tipo 2 ha dimostrato di migliorare la risposta delle cellule beta al glucosio e di stimolare la biosintesi e il rilascio di insulina. Con livelli più alti di insulina, l'assorbimento tissutale di glucosio viene aumentato. GLP-1 diminuisce inoltre la secrezione di glucagone da parte delle cellule pancreatiche alfa. Minori concentrazioni di glucagone, insieme a più alti livelli di insulina, generano una ridotta produzione epatica di glucosio, che dà luogo ad una diminuzione della glicemia. Gli effetti di GLP-1 e GIP sono glucosio dipendenti così che quando la glicemia è bassa, non si osservano stimoli per il rilascio di insulina e per la soppressione della secrezione di glucagone da parte del GLP-1. Per entrambi GLP-1 e GIP la stimolazione del rilascio di insulina si alza quando il glucosio sale sopra le normali concentrazioni. Inoltre, il GLP-1 non influisce sulla 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 diminuzione della emoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) e minori concentrazioni di glucosio a digiuno e nel *post prandium*. 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 non inibisce l'attività degli enzimi strettamente correlati DPP-8 o DPP-9 a concentrazioni terapeutiche. In uno studio di 2 giorni effettuato in soggetti sani, sitagliptin da solo ha aumentato le concentrazioni del GLP-1 attivo, mentre la metformina da sola ha aumentato in modo simile le concentrazioni del GLP-1 attivo e di quello 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 (vedere Tabella 2). Sono stati condotti due studi per valutare efficacia e sicurezza di sitagliptin in monoterapia. Il trattamento con sitagliptin in monoterapia al dosaggio di 100 mg una volta al giorno ha prodotto miglioramenti significativi in termini di HbA_{1c}, di glucosio plasmatico a digiuno (FPG), e di glucosio post-prandiale a 2 ore (PPG a 2 ore), rispetto a placebo in due studi, uno della durata di 18 settimane e l'altro di 24 settimane. È stato osservato miglioramento dei marcatori surrogati di funzionalità delle cellule beta, inclusi HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), il rapporto proinsulina/insulina e le misure di risposta delle cellule beta al test di tolleranza ai pasti con campionamenti frequenti. L'incidenza di ipoglicemia osservata in pazienti trattati con sitagliptin è stata simile al placebo. Il peso corporeo nei due studi non è aumentato dal basale con la terapia con sitagliptin 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 a placebo in due studi a 24 settimane di sitagliptin come terapia aggiuntiva, uno in associazione con metformina ed uno in associazione con pioglitazone. Il cambiamento dal basale nel peso corporeo è stato simile per i pazienti trattati con sitagliptin rispetto al placebo. In questi studi c'è stata un'incidenza simile di ipoglicemia riportata per i pazienti trattati con sitagliptin o placebo. Uno studio controllato con placebo a 24 settimane 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 metformina ha indotto significativi miglioramenti nei parametri glicemici. I pazienti trattati con sitagliptin avevano un modesto aumento nel peso corporeo in confronto a quelli a cui era stato somministrato placebo. Uno studio controllato con placebo a 26 settimane 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. L'incidenza di ipoglicemia è stata simile anche 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 significativi miglioramenti nei parametri glicemici. Non c'è stata alcuna variazione significativa del peso corporeo rispetto al basale in entrambi i gruppi. In uno studio fattoriale a 24 settimane, controllato con placebo, di terapia di associazione dall'inizio, sitagliptin 50 mg due volte al giorno in associazione con metformina (500 mg o 1.000 mg due volte al giorno) ha determinato miglioramenti significativi nei parametri glicemici rispetto a ciascuna monoterapia. Il calo ponderale con l'associazione sitagliptin e metformina è stato simile a quello osservato con la metformina da sola o con placebo; non è stata osservata variazione dal basale nei pazienti trattati con sitagliptin in monoterapia. L'incidenza di ipoglicemia è risultata simile tra i gruppi di trattamento.

Tabella 2: Risultati dell'HbA_{1c} negli studi controllati con placebo in monoterapia e in terapia di associazione*

Studio	HbA _{1c} (%) media al basale	Cambiamento medio della HbA _{1c} (%) dal basale†	Cambiamento medio corretto per placebo della HbA _{1c} (%)‡ (95 % IC)
Studi in Monoterapia			
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno§ (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6‡ (-0,8, -0,4)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno¶ (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8‡ (-1,0, -0,6)
Studi con Terapia di Associazione			
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia con metformina in corso¶ (N=453)	8,0	-0,7	-0,7‡ (-0,8, -0,5)

Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia con pioglitazone in corso [®] (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia con glimepiride in corso [®] (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia con glimepiride + metformina in corso [®] (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia con pioglitazone + metformina in corso [#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0, -0,5)
Terapia iniziale (2 volte al giorno) [®] : Sitagliptin 50 mg + Metformina 500 mg (N= 183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Terapia iniziale (2 volte al giorno) [®] : Sitagliptin 50 mg + Metformina 1.000 mg (N= 178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad una terapia in corso con insulina (+/-metformina) [®] (N=305)	8,7	-0,6 [‡]	-0,6 ^{‡,¶} (-0,7, -0,4)

^{*}Tutta la popolazione di pazienti trattati (analisi di intenzione al trattamento). [‡]Medie dei minimi quadrati aggiustate per precedente terapia ipoglicemica e valore al basale. [‡]p<0,001 paragonata a placebo o placebo + terapia di associazione. [®]HbA_{1c} (%) a 18 settimane. [®]HbA_{1c} (%) a 24 settimane. [®]HbA_{1c} (%) a 26 settimane. [¶]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 HbA_{1c} 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 globale 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 dell'aggiunta di sitagliptin 100 mg una volta al giorno al giorno a glipizide (una sulfonilurea) in pazienti con controllo glicemico inadeguato in monoterapia con metformina, sitagliptin è risultato simile a glipizide nel ridurre l'HbA_{1c}. 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 ≤ 5 mg/die per tutto lo studio. I pazienti nel gruppo sitagliptin tuttavia sono andati incontro ad un numero maggiore di interruzioni per assenza di efficacia rispetto al gruppo glipizide. I pazienti trattati con sitagliptin hanno mostrato una diminuzione media di peso corporeo dal basale significativa 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 di efficienza di sintesi e rilascio dell'insulina, è migliorato con sitagliptin ed è peggiorato con il trattamento con glipizide. L'incidenza dell'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 HbA_{1c} 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 HbA_{1c} 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 effettuato in pazienti con danno renale da moderato a grave. Questo studio ha coinvolto 423 pazienti con danno renale cronico (velocità di filtrazione glomerulare stimato < 50 mL/min). Dopo 54 settimane, la riduzione media della HbA_{1c} rispetto ai valori basali 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 riguardo alla variazione rispetto al basale del peso corporeo (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 effettuato in 129 pazienti con ESRD che erano in dialisi. Dopo 54 settimane, la riduzione media della HbA_{1c} rispetto ai valori basali 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 HbA_{1c} (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 in pazienti con funzionalità renale normale (vedere paragrafo 5.2). TECOS è stato uno studio randomizzato in 14.671 pazienti nella popolazione intention-to-treat con valori di HbA_{1c} compresi tra ≥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 ≥30 e <50 mL/min/1,73 m²) o placebo (7.339) aggiunti alla terapia solitamente utilizzata per il raggiungimento dei valori standard regionali per l'HbA_{1c} e per i fattori di rischio CV. I pazienti con eGFR <30 mL/min/1,73 m² non dovevano essere arruolati nello studio. La popolazione dello studio comprendeva 2.004 pazienti di età ≥ 75 anni e 3.324 pazienti con insufficienza renale (eGFR <60 mL/min/1,73 m²). Nel corso dello studio, la differenza media stimata (SD) globale della HbA_{1c} 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 primario cardiovascolare era un composito di prima insorgenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per angina instabile. Gli endpoint secondari cardiovascolari comprendevano prima insorgenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale; prima insorgenza dei singoli componenti dell'endpoint primario composito; morte per qualunque causa; e ricoveri in ospedale per insufficienza cardiaca congestizia. Dopo un follow-up mediano di tre

anni, sitagliptin, quando aggiunto alla terapia solitamente utilizzata, non ha aumentato il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori o il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto alla terapia solitamente utilizzata senza sitagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 (Tabella 3).

Tabella 3. Tassi degli outcome cardiovascolari composti e dei principali outcome secondari

	Sitagliptin 100 mg		Placebo			
	N (%)	Tasso d'incidenza per 100 pazienti-anno*	N (%)	Tasso d'incidenza per 100 pazienti-anno*	Rapporto di rischio (IC al 95%)	Valore p†
Analisi nella popolazione intention-to-treat						
Numero di pazienti	7.332		7.339			
Endpoint primario composito (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
Endpoint secondario composito (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
Outcome secondario						
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 × (numero totale di pazienti con ≥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 composti, 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 L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tesavel in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** **Assorbimento** Dopo somministrazione orale di una dose da 100 mg a soggetti sani, sitagliptin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco (T_{max} mediana) da 1 fino a 4 ore post-dose, l'AUC plasmatica media di sitagliptin è stata di 8,52 µM·ora, la C_{max} è stata di 950 nM. La biodisponibilità assoluta di sitagliptin è di circa 87 %. Poiché la somministrazione concomitante con sitagliptin di un pasto ad alto contenuto lipidico non ha avuto effetti sulla farmacocinetica, Tesavel può essere somministrato indipendentemente dai pasti. L'AUC plasmatica di sitagliptin è aumentata in modo dose-proporzionale. La dose-proporzionalità non è stata accertata per la C_{max} e per la C_{24h} (la C_{max} è aumentata in misura maggiore rispetto alla dose-proporzionalità e la C_{24h} 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 a soggetti sani è di circa 198 litri. La frazione di sitagliptin legata alle plasmaproteine in modo reversibile è bassa (38 %). **Biotrasformazione** Sitagliptin viene eliminato immutato principalmente per via urinaria, e il metabolismo rappresenta una via metabolica minore. Circa il 79 % di sitagliptin viene escreto immutato nelle urine. Dopo una dose di [¹⁴C]sitagliptin per os, circa il 16 % della radioattività è stata escreta come metaboliti di sitagliptin. Sono state rinvenute tracce di sei metaboliti di sitagliptin e non si prevede che essi contribuiscano all'attività DPP-4 inibitoria plasmatica di sitagliptin. Studi *in vitro* hanno indicato che l'enzima primariamente responsabile per il 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 os 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_{1/2} terminale apparente dopo una dose di 100 mg di sitagliptin per os è stato di circa 12,4 ore. Sitagliptin si accumula solo in minima parte con dosi multiple. La clearance renale è stata di circa 350 ml/min. L'eliminazione di sitagliptin ha luogo 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 implicato 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 p-glicoproteina, che può anche essere implicata nel mediare l'eliminazione renale di sitagliptin. Tuttavia la ciclosporina, un inibitore della p-glicoproteina, 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 (IC₅₀=160 µM) o p-glicoproteina (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 della digossina plasmatica indicando che sitagliptin potrebbe essere un debole inibitore della p-glicoproteina. **Caratteristiche dei pazienti** La farmacocinetica di sitagliptin è stata generalmente simile in soggetti sani e in pazienti con diabete di tipo 2. **Danno renale** È stato condotto uno studio a dose singola in aperto per valutare la farmacocinetica di una dose ridotta di sitagliptin (50 mg) in pazienti con vari gradi di danno renale cronico rispetto a soggetti di controllo normali sani. Lo studio ha incluso pazienti con danno renale classificato in base alla clearance della creatinina come lieve (da 50 a < 80 ml/min), moderato (da 30 a < 50 ml/min) e grave (< 30 ml/min), e pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) in emodialisi. I pazienti con danno renale lieve non hanno avuto aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di sitagliptin rispetto ai soggetti di controllo normali sani. In pazienti con danno renale moderato è stato osservato un aumento di circa 2 volte dell'AUC plasmatica di sitagliptin, ed in pazienti con danno renale grave e con ESRD in emodialisi è stato osservato un aumento dell'AUC plasmatica pari a circa 4 volte rispetto a soggetti sani di controllo. Sitagliptin è stato rimosso in misura limitata dall'emodialisi (13,5 % nel corso di una seduta di emodialisi da 3 a 4 ore a cominciare da 4 ore post-dose). Per ottenere concentrazioni plasmatiche di sitagliptin simili a quelle che si hanno nei pazienti con funzionalità renale normale, sono raccomandati dosaggi più bassi nei pazienti con danno renale moderato e grave, come pure nei pazienti con ESRD che necessitano di dialisi (vedere paragrafo 4.2). **Compromissione epatica** Non è necessario aggiustamento della dose per Tesavel in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (punteggio di Child-Pugh ≤ 9). Non c'è esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica grave (punteggio di Child-Pugh > 9). Tuttavia, poiché sitagliptin viene eliminato in primo luogo per via renale, non è previsto che la compromissione epatica grave influenzi la farmacocinetica di sitagliptin. **Anziani** Non è richiesto 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. Negli anziani (da 65 a 80 anni) sono state osservate concentrazioni plasmatiche di sitagliptin superiori di circa il 19 % rispetto ai giovani. **Popolazione pediatrica** Non sono stati condotti studi con Tesavel nei pazienti pediatrici. **Altre caratteristiche dei pazienti** Non è necessario aggiustamento della dose in base a sesso, razza, o indice di massa corporea (BMI). Queste caratteristiche non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di sitagliptin in base ai 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 sono state osservate tossicità renale ed epatica a valori di

esposizione sistemica uguali a 58 volte l'esposizione nell'uomo, mentre il livello senza effetto è stato trovato a valori 19 volte l'esposizione nell'uomo. Nei ratti sono state osservate anomalie degli incisivi, a livelli di esposizione uguali a 67 volte l'esposizione clinica nell'uomo; 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 sono stati osservati segni fisici transitori legati al trattamento a livelli di esposizione pari a circa 23 volte il livello di esposizione clinica 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 dimostrato 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 l'esposizione nell'uomo. Poiché è stato mostrato che l'epatotossicità è correlata con l'induzione di neoplasie epatiche nel ratto, questo aumento dell'incidenza dei tumori epatici nel ratto è 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 lesioni 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 coste fetali (coste assenti, ipoplasiche, e ondulate) nella prole di ratti a livelli di esposizione sistemica superiori di 29 volte ai livelli di esposizione nell'uomo. In 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 reperti non suggeriscono la presenza di rischi rilevanti 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:

cellulosa microcristallina (E460)
calcio idrogeno fosfato anidro (E341)
croscarmellosa sodica (E468)
magnesio stearato (E470b)
sodio stearil fumarato

Rivestimento della compressa:

poli(vinil alcol)
macrogol 3350
talco (E553b)
titanio diossido (E171)
ossido di ferro rosso (E172)
ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni **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 14, 28, 30, 56, 84, 90 o 98 compresse rivestite con film e 50 x 1 compresse rivestite con film in blister divisibile per dose unitaria. 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

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

Rappresentante per l'Italia:

ADDENDA PHARMA S.r.l.

Viale Shakespeare, 47 - 00144 Roma

Concessionaria per la vendita: Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A. Via Pontina Km 30,400 - 00071 Pomezia (RM)

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

EU/1/07/435/007
EU/1/07/435/008
EU/1/07/435/009
EU/1/07/435/010
EU/1/07/435/011
EU/1/07/435/012
EU/1/07/435/021
EU/1/07/435/022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 10 gennaio 2008

Data del rinnovo più recente: 20 settembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28 gennaio 2016

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti.

Prescrizione del medicinale soggetto a diagnosi - PT

Classe A - RRL

Prezzo € 62,34



rischio potenziale per l'uomo non è noto. A causa della mancanza di dati sull'uomo, Tesavel non deve essere usato durante la gravidanza. **Allattamento** Non è noto se sitagliptin venga escreto nel latte umano. Studi sull'animale hanno mostrato l'escrezione di sitagliptin nel latte materno. Tesavel non deve essere usato durante l'allattamento. **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** Tesavel non influenza o influenza 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. In aggiunta, quando Tesavel è usato in associazione con una sulfonilurea o con insulina i pazienti devono essere messi al corrente del rischio di ipoglicemia. **4.8 Effetti indesiderati Riassunto del profilo di sicurezza** Sono state segnalate reazioni avverse gravi comprese la pancreatite e le 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 (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 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 dagli studi clinici controllati con placebo di sitagliptin in monoterapia e dall’esperienza post-marketing

Reazione avversa	Frequenza della reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	
reazioni di ipersensibilità incluse le risposte anafilattiche ^{*,†}	Frequenza non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
ipoglicemia [†]	Comune
Patologie del sistema nervoso	
cefalea	Comune
capogiro	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
malattia polmonare interstiziale [*]	Frequenza non nota
Patologie gastrointestinali	
stipsi	Non comune
vomito [*]	Frequenza non nota
pancreatite acuta ^{*,†,‡}	Frequenza non nota
pancreatite emorragica e necrotizzante fatale e non-fatale ^{*,†}	Frequenza non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
prurito [*]	Non comune
angioedema ^{*,†}	Frequenza non nota
eruzione cutanea ^{*,†}	Frequenza non nota
orticaria ^{*,†}	Frequenza non nota
vasculite cutanea ^{*,†}	Frequenza non nota
patologie cutanee esfoliative inclusa la sindrome di Stevens-Johnson ^{*,†}	Frequenza non nota
pemfigoide bolloso [*]	Frequenza non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
artralgia [*]	Frequenza non nota
mialgia [*]	Frequenza non nota
dolore dorsale [*]	Frequenza non nota
artropatia [*]	Frequenza non nota
Patologie renali e urinarie	
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 esperienze avverse correlate al farmaco sopra descritte, le esperienze 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 hanno compreso infezione del tratto respiratorio superiore e rinofaringite. Ulteriori esperienze avverse segnalate indipendentemente dalla relazione causale con il medicinale che si sono verificate più comunemente in pazienti trattati con sitagliptin (che non hanno raggiunto il livello del 5 %, ma che si sono verificate con un’incidenza di > 0,5 % più alta con sitagliptin rispetto a quella del gruppo di controllo) hanno compreso osteoartrite e dolore alle estremità. Alcune reazioni avverse sono state osservate più frequentemente negli studi sull’uso associato di sitagliptin con altri medicinali anti-diabetici rispetto agli studi di sitagliptin in monoterapia. Queste hanno compreso 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 secchezza della bocca (non comune con insulina (con o senza metformina)). *TECOS Studio sulla Sicurezza Cardiovascolare* Lo studio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin) ha incluso 7.332 pazienti trattati con sitagliptin, 100 mg al giorno (o 50 mg al giorno se il valore basale di eGFR era ≥30 e <50 mL/min/1,73 m²) e 7.339 pazienti trattati con placebo nella popolazione intention-to-treat. Entrambi i trattamenti sono stati aggiunti alla terapia solitamente utilizzata per il raggiungimento dei valori standard regionali per l’HbA_{1c} e per i fattori di rischio CV. L’incidenza globale di eventi avversi gravi nei pazienti trattati con sitagliptin è stata simile a quella dei pazienti trattati con placebo. Nella popolazione intention-to-treat, tra i pazienti

che stavano usando insulina e/o una sulfonilurea al basale, l'incidenza di ipoglicemia severa è stata di 2,7% nei pazienti trattati con sitagliptin e 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 severa è stata di 1,0% nei pazienti trattati con sitagliptin e 0,7% nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza di diagnosi confermate di eventi di pancreatite è stata di 0,3% nei pazienti trattati con sitagliptin e 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>. **4.9 Sovradosaggio** Durante gli studi clinici controllati in soggetti sani, sono state somministrate dosi singole di sitagliptin fino ad 800 mg. In uno studio sono stati osservati aumenti minimi del QTc, non considerati clinicamente rilevanti con una dose di sitagliptin di 800 mg. Non vi è esperienza con dosi superiori a 800 mg negli studi clinici. In studi di Fase I a dosi multiple, 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 non sono state osservate reazioni avverse correlate con le dosi. In caso di sovradosaggio, è ragionevole fare uso delle comuni misure di supporto, per es.: rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, fare uso di monitoraggio clinico (inclusa l'effettuazione di un elettrocardiogramma) e istituire terapia di supporto qualora richiesto. La dializzabilità di sitagliptin è modesta. Negli studi clinici, circa il 13,5 % della dose è stato rimosso nel corso di una sessione di emodialisi di 3-4 ore. Si può prendere in considerazione un'emodialisi prolungata se ritenuto appropriato dal punto di vista clinico. La dializzabilità di sitagliptin con dialisi peritoneale non è nota.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), codice ATC: A10BH01. Meccanismo d'azione Tesavel appartiene a una classe di medicinali antiiperglicemici per uso orale denominati inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4). Il miglioramento del controllo glicemico osservato con questo medicinale può essere mediato dall'aumento dei livelli di incretine attive. Le incretine, ormoni che comprendono il peptide-1 glucagone-simile (GLP-1) ed il polipeptide insulinotropico 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 la glicemia è normale o elevata, GLP-1 e GIP aumentano la sintesi e il rilascio di insulina da parte delle cellule pancreatiche beta attraverso vie di segnalazione intracellulari che coinvolgono l'AMP ciclico. Il trattamento con GLP-1 o con gli inibitori della DPP-4 in modelli animali di diabete di tipo 2 ha dimostrato di migliorare la risposta delle cellule beta al glucosio e di stimolare la biosintesi e il rilascio di insulina. Con livelli più alti di insulina, l'assorbimento tissutale di glucosio viene aumentato. GLP-1 diminuisce inoltre la secrezione di glucagone da parte delle cellule pancreatiche alfa. Minori concentrazioni di glucagone, insieme a più alti livelli di insulina, generano una ridotta produzione epatica di glucosio, che dà luogo ad una diminuzione della glicemia. Gli effetti di GLP-1 e GIP sono glucosio dipendenti così che quando la glicemia è bassa, non si osservano stimoli per il rilascio di insulina e per la soppressione della secrezione di glucagone da parte del GLP-1. Per entrambi GLP-1 e GIP la stimolazione del rilascio di insulina si alza quando il glucosio sale sopra le normali concentrazioni. Inoltre, il GLP-1 non influisce sulla 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 diminuzione della emoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) e minori concentrazioni di glucosio a digiuno e nel *post prandium*. 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 non inibisce l'attività degli enzimi strettamente correlati DPP-8 o DPP-9 a concentrazioni terapeutiche. In uno studio di 2 giorni effettuato in soggetti sani, sitagliptin da solo ha aumentato le concentrazioni del GLP-1 attivo, mentre la metformina da sola ha aumentato in modo simile le concentrazioni del GLP-1 attivo e di quello 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 (vedere Tabella 2). Sono stati condotti due studi per valutare efficacia e sicurezza di sitagliptin in monoterapia. Il trattamento con sitagliptin in monoterapia al dosaggio di 100 mg una volta al giorno ha prodotto miglioramenti significativi in termini di HbA_{1c}, di glucosio plasmatico a digiuno (FPG), e di glucosio post-prandiale a 2 ore (PPG a 2 ore), rispetto a placebo in due studi, uno della durata di 18 settimane e l'altro di 24 settimane. È stato osservato miglioramento dei marcatori surrogati di funzionalità delle cellule beta, inclusi HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), il rapporto proinsulina/insulina e le misure di risposta delle cellule beta al test di tolleranza ai pasti con campionamenti frequenti. L'incidenza di ipoglicemia osservata in pazienti trattati con sitagliptin è stata simile al placebo. Il peso corporeo nei due studi non è aumentato dal basale con la terapia con sitagliptin 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 a placebo in due studi a 24 settimane di sitagliptin come terapia aggiuntiva, uno in associazione con metformina ed uno in associazione con pioglitazone. Il cambiamento dal basale nel peso corporeo è stato simile per i pazienti trattati con sitagliptin rispetto al placebo. In questi studi c'è stata un'incidenza simile di ipoglicemia riportata per i pazienti trattati con sitagliptin o placebo. Uno studio controllato con placebo a 24 settimane 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 metformina ha indotto significativi miglioramenti nei parametri glicemici. I pazienti trattati con sitagliptin avevano un modesto aumento nel peso corporeo in confronto a quelli a cui era stato somministrato placebo. Uno studio controllato con placebo a 26 settimane 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. L'incidenza di ipoglicemia è stata simile anche 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 significativi miglioramenti nei parametri glicemici. Non c'è stata alcuna variazione significativa del peso corporeo rispetto al basale in entrambi i gruppi. In uno studio fattoriale a 24 settimane, controllato con placebo, di terapia di associazione dall'inizio, sitagliptin 50 mg due volte al giorno in associazione con metformina (500 mg o 1.000 mg due volte al giorno) ha determinato miglioramenti significativi nei parametri glicemici rispetto a ciascuna monoterapia. Il calo ponderale con l'associazione sitagliptin e metformina è stato simile a quello osservato con la metformina da sola o con placebo; non è stata osservata variazione dal basale nei pazienti trattati con sitagliptin in monoterapia. L'incidenza di ipoglicemia è risultata simile tra i gruppi di trattamento.

Tabella 2: Risultati dell'HbA_{1c} negli studi controllati con placebo in monoterapia e in terapia di associazione*

Studio	HbA _{1c} (%) media al basale	Cambiamento medio della HbA _{1c} (%) dal basale†	Cambiamento medio corretto per placebo della HbA _{1c} (%)† (95 % IC)
Studi in Monoterapia			
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno [§] (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8, -0,4)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno [¶] (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0, -0,6)
Studi con Terapia di Associazione			
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia con metformina in corso [¶] (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia con pioglitazone in corso [¶] (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)

Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia con glimepiride in corso ^o (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia con glimepiride + metformina in corso ^o (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia con pioglitazone + metformina in corso [#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0, -0,5)
Terapia iniziale (2 volte al giorno) ^o : Sitagliptin 50 mg + Metformina 500 mg (N= 183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Terapia iniziale (2 volte al giorno) ^o : Sitagliptin 50 mg + Metformina 1.000 mg (N= 178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad una terapia in corso con insulina (+/-metformina) ^o (N=305)	8,7	0,6 ^l	0,6 ^{‡+l} (-0,7, -0,4)

^{*}Tutta la popolazione di pazienti trattati (analisi di intenzione al trattamento). [†]Medie dei minimi quadrati aggiustate per precedente terapia ipoglicemica e valore al basale. [‡]p<0,001 paragonata a placebo o placebo + terapia di associazione. [§]HbA_{1c} (%) a 18 settimane. ^oHbA_{1c} (%) a 24 settimane.[#] HbA_{1c} (%) a 26 settimane. ^lMedie 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 stato approssimativamente di 1.900 mg al giorno. La riduzione della HbA_{1c} 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 globale 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 dell'aggiunta di sitagliptin 100 mg una volta al giorno o glipizide (una sulfonilurea) in pazienti con controllo glicemico inadeguato in monoterapia con metformina, sitagliptin è risultato simile a glipizide nel ridurre l'HbA_{1c}. 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 ≤ 5 mg/die per tutto lo studio. I pazienti nel gruppo sitagliptin tuttavia sono andati incontro ad un numero maggiore di interruzioni per assenza di efficacia rispetto al gruppo glipizide. I pazienti trattati con sitagliptin hanno mostrato una diminuzione media di peso corporeo dal basale significativa 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 di efficienza di sintesi e rilascio dell'insulina, è migliorato con sitagliptin ed è peggiorato con il trattamento con glipizide. L'incidenza dell'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 HbA_{1c} 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 HbA_{1c} 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 effettuato in pazienti con danno renale da moderato a grave. Questo studio ha coinvolto 423 pazienti con danno renale cronico (velocità di filtrazione glomerulare stimato < 50 mL/min). Dopo 54 settimane, la riduzione media della HbA_{1c} rispetto ai valori basali 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 riguardo alla variazione rispetto al basale del peso corporeo (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 effettuato in 129 pazienti con ESRD che erano in dialisi. Dopo 54 settimane, la riduzione media della HbA_{1c} rispetto ai valori basali 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 HbA_{1c} (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 in pazienti con funzionalità renale normale (vedere paragrafo 5.2). TECOS è stato uno studio randomizzato in 14.671 pazienti nella popolazione intention-to-treat con valori di HbA_{1c} compresi tra ≥ 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 ≥30 e <50 mL/min/1,73 m²) o placebo (7.339) aggiunti alla terapia solitamente utilizzata per il raggiungimento dei valori standard regionali per l'HbA_{1c}, e per i fattori di rischio CV. I pazienti con eGFR <30 mL/min/1,73 m² non dovevano essere arruolati nello studio. La popolazione dello studio comprendeva 2.004 pazienti di età ≥ 75 anni e 3.324 pazienti con insufficienza renale (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²). Nel corso dello studio, la differenza media stimata (SD) globale della HbA_{1c} 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 primario cardiovascolare era un composito di prima insorgenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per angina instabile. Gli endpoint secondari cardiovascolari comprendevano prima insorgenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale; prima insorgenza dei singoli componenti dell'endpoint primario composito; morte per qualunque causa; e ricoveri in ospedale per insufficienza cardiaca congestizia. Dopo un follow-up mediano di tre anni, sitagliptin, quando aggiunto alla terapia solitamente utilizzata, non ha aumentato il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori o il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto alla terapia solitamente utilizzata senza sitagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 (Tabella 3).

Tabella 3. Tassi degli outcome cardiovascolari composti e dei principali outcome secondari

	Sitagliptin 100 mg		Placebo			
	N (%)	Tasso d'incidenza per 100 pazienti-anno*	N (%)	Tasso d'incidenza per 100 pazienti-anno*	Rapporto di rischio (IC al 95%)	Valore p†
Analisi nella popolazione intention-to-treat						
Numero di pazienti	7.332		7.339			
Endpoint primario composito (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
Endpoint secondario composito (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
Outcome secondario						
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 × (numero totale di pazienti con ≥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 composti, 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 L’Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l’obbligo di presentare i risultati degli studi con Tesavel in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** **Assorbimento** Dopo somministrazione orale di una dose da 100 mg a soggetti sani, sitagliptin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco (T_{max} mediana) da 1 fino a 4 ore post-dose, l’AUC plasmatica media di sitagliptin è stata di 8,52 µM•ora, la C_{max} è stata di 950 nM. La biodisponibilità assoluta di sitagliptin è di circa 87 %. Poiché la somministrazione concomitante con sitagliptin di un pasto ad alto contenuto lipidico non ha avuto effetti sulla farmacocinetica, Tesavel può essere somministrato indipendentemente dai pasti. L’AUC plasmatica di sitagliptin è aumentata in modo dose-proporzionale. La dose-proporzionalità non è stata accertata per la C_{max} e per la C_{24h} (la C_{max} è aumentata in misura maggiore rispetto alla dose-proporzionalità e la C_{24h} 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 a soggetti sani è di circa 198 litri. La frazione di sitagliptin legata alle plasmaproteine in modo reversibile 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. Sono state rinvenute tracce di sei metaboliti di sitagliptin e non si prevede che essi contribuiscano all’attività DPP-4 inibitoria plasmatica di sitagliptin. Studi *in vitro* hanno indicato che l’enzima primariamente responsabile per il 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 os 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_{1/2} terminale apparente dopo una dose di 100 mg di sitagliptin per os è stato di circa 12,4 ore. Sitagliptin si accumula solo in minima parte con dosi multiple. La clearance renale è stata di circa 350 ml/min. L’eliminazione di sitagliptin ha luogo 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 implicato 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 p-glicoproteina, che può anche essere implicata nel mediare l’eliminazione renale di sitagliptin. Tuttavia la ciclosporina, un inibitore della p-glicoproteina, 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 (IC50=160 µM) o p-glicoproteina (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 della digossina plasmatica indicando che sitagliptin potrebbe essere un debole inibitore della p-glicoproteina. **Caratteristiche dei pazienti** La farmacocinetica di sitagliptin è stata generalmente simile in soggetti sani e in pazienti con diabete di tipo 2. **Danno renale** È stato condotto uno studio a dose singola in aperto per valutare la farmacocinetica di una dose ridotta di sitagliptin (50 mg) in pazienti con vari gradi di danno renale cronico rispetto a soggetti di controllo normali sani. Lo studio ha incluso pazienti con danno renale classificato in base alla clearance della creatinina come lieve (da 50 a < 80 ml/min), moderato (da 30 a < 50 ml/min), e grave (< 30 ml/min), e pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) in emodialisi. I pazienti con danno renale lieve non hanno avuto aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di sitagliptin rispetto ai soggetti di controllo normali sani. In pazienti con danno renale moderato è stato osservato un aumento di circa 2 volte dell’AUC plasmatica di sitagliptin, ed in pazienti con danno renale grave e con ESRD in emodialisi è stato osservato un aumento dell’AUC plasmatica pari a circa 4 volte rispetto a soggetti sani di controllo. Sitagliptin è stato rimosso in misura limitata dall’emodialisi (13,5 % nel corso di una seduta di emodialisi da 3 a 4 ore a cominciare da 4 ore post-dose). Per ottenere concentrazioni plasmatiche di sitagliptin simili a quelle che si hanno nei pazienti con funzionalità renale normale, sono raccomandati dosaggi più bassi nei pazienti con danno renale moderato e grave, come pure nei pazienti con ESRD che necessitano di dialisi (vedere paragrafo 4.2). **Compromissione epatica** Non è necessario aggiustamento della dose per Tesavel in pazienti con compromissione della funzione epatica lieve o moderata (punteggio di Child-Pugh ≤ 9). Non c’è esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica grave (punteggio di Child-Pugh > 9). Tuttavia, poiché sitagliptin viene eliminato in primo luogo per via renale, non è previsto che la compromissione epatica grave influenzi la farmacocinetica di sitagliptin. **Anziani** Non è richiesto 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. Negli anziani (da 65 a 80 anni) sono state osservate concentrazioni plasmatiche di sitagliptin superiori di circa il 19 % rispetto ai giovani. **Popolazione pediatrica** Non sono stati condotti studi con Tesavel nei pazienti pediatrici. **Altre caratteristiche dei pazienti** Non è necessario aggiustamento della dose in base a sesso, razza, o indice di massa corporea (BMI). Queste caratteristiche non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di sitagliptin in base ai 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 sono state osservate tossicità renale ed epatica a valori di esposizione sistemica uguali a 58 volte l’esposizione nell’uomo, mentre il livello senza effetto è stato trovato a valori 19

volte l'esposizione nell'uomo. Nei ratti sono state osservate anomalie degli incisivi, a livelli di esposizione uguali a 67 volte l'esposizione clinica nell'uomo; 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 sono stati osservati segni fisici transitori legati al trattamento a livelli di esposizione pari a circa 23 volte il livello di esposizione clinica 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 dimostrato 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 l'esposizione nell'uomo. Poiché è stato mostrato che l'epatotossicità è correlata con l'induzione di neoplasie epatiche nel ratto, questo aumento dell'incidenza dei tumori epatici nel ratto è 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 lesioni 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 coste fetali (coste assenti, ipoplasiche, e ondulate) nella prole di ratti a livelli di esposizione sistemica superiori di 29 volte ai livelli di esposizione nell'uomo. In 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 reperti non suggeriscono la presenza di rischi rilevanti 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:

cellulosa microcristallina (E460)
calcio idrogeno fosfato anidro (E341)
croscarmellosa sodica (E468)
magnesio stearato (E470b)
sodio stearil fumarato

Rivestimento della compressa:

poli(vinil alcol)
macrogol 3350
talco (E553b)
titanio diossido (E171)
ossido di ferro rosso (E172)
ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni **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 14, 28, 30, 56, 84, 90 o 98 compresse rivestite con film e 50 x 1 compresse rivestite con film in blister divisibile per dose unitaria. 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

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

Rappresentante per l'Italia:

ADDENDA PHARMA S.r.l.
Viale Shakespeare, 47 - 00144 Roma

Concessionaria per la vendita: Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A. Via Pontina Km 30,400 - 00071 Pomezia (RM)

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

EU/1/07/435/013
EU/1/07/435/014
EU/1/07/435/015
EU/1/07/435/016
EU/1/07/435/017
EU/1/07/435/018
EU/1/07/435/023
EU/1/07/435/024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 10 gennaio 2008
Data del rinnovo più recente: 20 settembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28 gennaio 2016

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti.
Prescrizione del medicinale soggetto a diagnosi - PT
Classe A - RRL

Prezzo € 62,34



Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Efficib 50 mg/850 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene sitagliptin fosfato monoidrato equivalente a 50 mg di sitagliptin e 850 mg di metformina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film a forma di capsula, rosa con impresso "515" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche Per i pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2: Efficib è indicato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la loro dose massima tollerata di metformina da sola o in quei pazienti già in trattamento con l'associazione di sitagliptin e metformina. Efficib è indicato in associazione con una sulfonilurea (per es., triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la loro dose massima tollerata di metformina e una sulfonilurea. Efficib è indicato in triplice terapia di associazione con un agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR γ) (per es., un tiazolidinedione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la loro dose massima tollerata di metformina e di un agonista PPAR γ . Efficib è anche indicato come terapia aggiuntiva all'insulina (per es., triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico nei pazienti quando una dose stabile di insulina e metformina da sola non fornisce un adeguato controllo glicemico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione Posologia La dose della terapia anti-iperglicemica con Efficib deve essere personalizzata sulla base del regime di trattamento corrente del paziente, dell'efficacia, e della tollerabilità non superando la dose giornaliera massima raccomandata di sitagliptin 100 mg. Pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la dose massima tollerata di metformina in monoterapia Per i pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con metformina da sola, la dose usuale iniziale deve essere sitagliptin 50 mg due volte al giorno (dose giornaliera totale di 100 mg) più metformina a dose invariata. Pazienti che passano da un regime di somministrazione concomitante di sitagliptin e metformina Per i pazienti che passano da un regime di somministrazione concomitante di sitagliptin e metformina, la terapia con Efficib deve essere iniziata mantenendo invariata la dose di sitagliptin e metformina. Pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con una duplice terapia di associazione con la dose massima tollerata di metformina ed una sulfonilurea La dose deve essere sitagliptin 50 mg due volte al giorno (dose giornaliera totale di 100 mg) ed una dose di metformina simile a quella già assunta. Quando Efficib è usato in associazione con una sulfonilurea, si può rendere necessaria una dose più bassa della sulfonilurea per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). Pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con una duplice terapia di associazione con la dose massima tollerata di metformina e di un agonista PPAR γ La dose deve essere sitagliptin 50 mg due volte al giorno (dose giornaliera totale di 100 mg) ed una dose di metformina simile a quella già assunta. Pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con una duplice terapia di associazione con insulina e la dose massima tollerata di metformina La dose deve essere sitagliptin 50 mg due volte al giorno (dose giornaliera totale di 100 mg) ed una dose di metformina simile a quella già assunta. Quando Efficib è usato in associazione con insulina, si può rendere necessaria una dose più bassa della insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). Per dosi differenti di metformina, Efficib è disponibile in dosaggi di sitagliptin 50 mg e metformina cloridrato 850 mg o metformina cloridrato 1.000 mg. Tutti i pazienti devono continuare la loro dieta raccomandata con una adeguata distribuzione dell'assunzione di carboidrati durante la giornata.

Popolazioni speciali Danno renale Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con danno renale lieve (clearance della creatinina [CrCl] $\geq$ 60 mL/min). Efficib non deve essere assunto da pazienti con danno renale moderato o grave (clearance della creatinina < 60 mL/min) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Compromissione epatica Efficib non deve essere assunto da pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Anziani Poiché metformina e sitagliptin sono escreti dal rene, Efficib deve essere usato con cautela con l'aumentare dell'età. È necessario il monitoraggio della funzionalità renale per prevenire l'acidosi lattica associata con l'uso di metformina, particolarmente nell'anziano (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Popolazione pediatrica La sicurezza e l'efficacia di Efficib nei bambini e adolescenti dalla nascita a < 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. **Modo di somministrazione** Efficib deve essere assunto due volte al giorno ai pasti per ridurre le reazioni avverse gastrointestinali associate all'uso di metformina.

4.3 Controindicazioni Efficib è controindicato in pazienti con: - ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafi 4.4 e 4.8); - chetoacidosi diabetica, precoma diabetico; - danno renale moderato o grave (clearance della creatinina < 60 mL/min) (vedere paragrafo 4.4); - stati acuti che potenzialmente possono alterare la funzionalità renale quali: - disidratazione, - infezione grave, - shock, - somministrazione endovascolare di mezzi di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4); - malattia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale quale: - insufficienza cardiaca o respiratoria, - infarto del miocardio recente, - shock; - compromissione epatica; - intossicazione acuta da alcool, alcolismo; - allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Generalità Efficib non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1 e non deve essere usato per il trattamento della chetoacidosi diabetica. Pancreatite acuta L'uso degli inibitori della DPP-4 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati sul sintomo caratteristico della pancreatite acuta: dolore addominale intenso, 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. Qualora si sospetti la presenza di pancreatite, la terapia con Efficib e con altri medicinali potenzialmente sospetti deve essere interrotta; qualora sia confermata la diagnosi di pancreatite acuta, la terapia con Efficib non deve essere ripresa. Si deve usare cautela in pazienti con una storia di pancreatite. Acidosi lattica L'acidosi lattica è una complicanza metabolica molto rara, ma grave (alto tasso di mortalità in assenza di un tempestivo trattamento) che può verificarsi a causa dell'accumulo di metformina. I casi segnalati di acidosi lattica in pazienti in terapia con metformina si sono verificati principalmente in pazienti diabetici con insufficienza renale clinicamente rilevante. L'incidenza dell'acidosi lattica può essere ridotta valutando anche gli altri fattori di rischio associati quali diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcool, insufficienza epatica, e qualsiasi condizione associata a ipossia. Diagnosi L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale ed ipotermia seguiti da coma. I reperti diagnostici di laboratorio sono riduzione del pH del sangue, livelli plasmatici di lattato al di sopra di 5 mmol/L, ed un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato. Nel caso in cui si sospetti una acidosi metabolica, il trattamento con il medicinale deve essere interrotto ed il paziente deve essere immediatamente ricoverato in ospedale (vedere paragrafo 4.9). Funzionalità renale È noto che metformina e sitagliptin sono escreti essenzialmente per via renale. L'acidosi lattica correlata con l'uso di metformina aumenta con il grado di danno renale, pertanto, le concentrazioni sieriche di creatinina devono essere determinate con regolarità: - almeno una volta l'anno in pazienti con funzionalità renale normale - da due a quattro volte l'anno almeno in pazienti con livelli di creatinina sierica ai limiti superiori della norma o al di sopra di essi e nei pazienti anziani. Nei pazienti anziani una ridotta funzionalità renale è frequente e asintomatica. Deve essere prestata particolare attenzione in situazioni nelle quali la funzionalità renale può andare incontro ad alterazione, per esempio quando si inizia una terapia anti-ipertensiva o una terapia diuretica o quando si inizia un trattamento con un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS). Ipotiglicemia I pazienti in trattamento con Efficib in associazione con una sulfonilurea o con insulina possono essere a rischio di ipoglicemia. Pertanto, può essere necessaria una riduzione della dose della sulfonilurea o della insulina. Reazioni di ipersensibilità Nel corso dell'esperienza post-marketing sono state segnalate gravi reazioni di ipersensibilità in pazienti trattati con sitagliptin. Queste reazioni comprendono anafilassi, angioedema, patologie cutanee esfoliative inclusa la sindrome di Stevens-Johnson. La comparsa di queste reazioni si verifica nei tre mesi successivi all'inizio della terapia con sitagliptin, in alcuni casi si è verificata dopo la prima somministrazione. Nel caso in cui si sospetti una reazione di ipersensibilità, si deve interrompere la terapia con Efficib, si devono valutare altre potenziali cause di questo evento, e si deve istituire un trattamento alternativo per il diabete (vedere paragrafo 4.8). Interventi chirurgici Poiché Efficib contiene metformina cloridrato, il trattamento deve essere interrotto 48 ore prima dell'intervento chirurgico con anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia non deve essere ripresa prima delle 48 ore successive all'intervento chirurgico e può essere ripresa soltanto dopo che la funzionalità renale sia stata nuovamente controllata e trovata nella norma. Somministrazione di agenti di contrasto iodati In studi di radiologia è risultato che la somministrazione endovascolare di mezzi di contrasto iodati può portare a insufficienza renale la quale è stata associata all'acidosi lattica in pazienti in terapia con metformina. Pertanto, la terapia deve essere interrotta prima, o al momento del test e non deve essere ripresa prima delle 48 ore successive al test, e può essere ripresa soltanto dopo che la funzionalità renale sia stata nuovamente controllata e trovata nella norma (vedere paragrafo 4.5). Variazione dello stato clinico di pazienti con diabete

di tipo 2 precedentemente controllato Un paziente con diabete di tipo 2 precedentemente controllato con Efficib che sviluppa alterazioni dei parametri di laboratorio o malattia clinica (specialmente malattia vaga e scarsamente definita) deve essere prontamente valutato per verificare la presenza di chetoacidosi o acidosi lattica. Si devono valutare elettroliti e chetoni sierici, glicemia e, se indicato, pH del sangue, livelli ematici di lattato, piruvato, e metformina. Qualora si verifichi qualsiasi forma di acidosi, la terapia deve essere immediatamente interrotta e si devono mettere in atto altre appropriate misure correttive.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione In pazienti con diabete di tipo 2 la somministrazione concomitante di dosi multiple di sitagliptin (50 mg due volte al giorno) e metformina (1.000 mg due volte al giorno) non ha alterato in modo clinicamente rilevante la farmacocinetica di sitagliptin o metformina. Non sono stati effettuati con Efficib studi farmacocinetici di interazione; tuttavia, tali studi sono stati condotti con i singoli principi attivi, sitagliptin e metformina. C'è un aumento del rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcol (specialmente in caso di digiuno, malnutrizione o insufficienza epatica) a causa della metformina, principio attivo di Efficib (vedere paragrafo 4.4). Si deve evitare l'assunzione di alcol e di medicinali contenenti alcol (vedere paragrafo 4.3). Medicinali cationici che sono eliminati tramite secrezione tubulare renale (es., cimetidina) possono interagire con la metformina con meccanismo competitivo per i sistemi di trasporto tubulare renale che hanno in comune. Uno studio eseguito su sette volontari sani ha mostrato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, ha aumentato l'esposizione sistemica della metformina (AUC) del 50 % e la C_{max} plasmatica dell'81 %. Pertanto, quando vengono co-somministrati medicinali cationici che sono eliminati tramite secrezione tubulare renale si deve prendere in considerazione uno stretto monitoraggio del controllo glicemico, aggiustamento della dose nell'ambito della posologia raccomandata e variazioni della terapia per il diabete. In studi di radiologia è risultato che la somministrazione endovascolare di mezzi di contrasto iodati può portare a insufficienza renale, con conseguente accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica. Pertanto, la terapia deve essere interrotta prima, o al momento del test e non deve essere ripresa prima delle 48 ore successive al test, e può essere ripresa soltanto dopo che la funzionalità renale sia stata nuovamente controllata e trovata nella norma (vedere paragrafo 4.4).

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso Glucocorticoidi (somministrati per via sistemica o locale), beta-2 agonisti, e diuretici hanno una intrinseca attività iperglicemica. Il paziente deve essere informato e devono essere effettuati monitoraggi della glicemia più frequenti, specialmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose dei medicinali anti-iperglicemici deve essere aggiustata durante la terapia con l'altro farmaco e alla sua interruzione. Gli ACE-inibitori possono ridurre i livelli ematici di glucosio. Se necessario, la dose dei farmaci anti-iperglicemici deve essere aggiustata durante la terapia con l'altro farmaco e alla sua interruzione.

Effetti di altri medicinali su sitagliptin I dati *in vitro* e clinici descritti di seguito suggeriscono che il rischio di interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali in somministrazione concomitante è basso. Studi *in vitro* hanno indicato che l'enzima primario responsabile per il 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. Il metabolismo potrebbe avere un ruolo più significativo per l'eliminazione di sitagliptin nel contesto di danno renale grave o di malattia renale allo stadio terminale (ESRD). Per questa ragione è possibile che potenti inibitori del CYP3A4 (es. chetoconazolo, itraconazolo, ritonavir, claritromicina) possano alterare la farmacocinetica di sitagliptin in pazienti con danno renale grave o ESRD. Gli effetti dei potenti inibitori del CYP3A4 in un quadro di danno renale non sono stati accertati in alcuno studio clinico. Studi di trasporto *in vitro* hanno mostrato che sitagliptin è un substrato per la p-glicoproteina e per il trasportatore anionico organico 3 (OAT3). Il trasporto di sitagliptin mediato da OAT3 è stato inibito *in vitro* dal probenecid, sebbene il rischio di interazioni clinicamente rilevanti venga considerato limitato. La somministrazione concomitante di inibitori di OAT3 non è stata valutata *in vivo*.

Ciclosporina: è stato eseguito uno studio per valutare l'effetto della ciclosporina, un potente inibitore della p-glicoproteina, 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_{max} 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 rilevante. Non sono pertanto attese interazioni rilevanti con altri inibitori della p-glicoproteina.

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 digossina in concomitanza con 100 mg al giorno di sitagliptin per 10 giorni, l'AUC plasmatica della digossina è aumentato in media dell'11 %, e la C_{max} plasmatica è aumentata in media del 18 %. Non sono raccomandati aggiustamenti della dose di digossina. La tossicità per digossina deve essere tuttavia monitorata nei pazienti a rischio di tossicità per digossina 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 evidenza *in vivo* di una bassa propensione a causare interazioni con i substrati di CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, e con il trasportatore di cationi organici (OCT). Sitagliptin può essere un debole inibitore della p-glicoproteina *in vivo*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza Non vi sono dati adeguati sull'uso di sitagliptin in donne in gravidanza. Studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva ad alte dosi di sitagliptin (vedere paragrafo 5.3). I pochi dati disponibili suggeriscono che l'uso di metformina in donne in gravidanza non si associa con un aumento del rischio di malformazioni congenite. Gli studi su animali con metformina non evidenziano effetti dannosi su gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, sviluppo natale o postnatale (vedere anche paragrafo 5.3). Efficib non deve essere usato in gravidanza. Se una paziente desidera avere una gravidanza o se si verifica una gravidanza, la terapia deve essere interrotta e appena possibile si deve passare l paziente ad un trattamento con insulina.

Allattamento Non sono stati eseguiti studi su animali in allattamento con i principi attivi associati di questo medicinale. Studi eseguiti con i singoli principi attivi hanno mostrato l'escrezione di sitagliptin e metformina nel latte di ratti che allattano. La metformina è escreta nel latte umano in piccoli quantitativi. Non è noto se sitagliptin venga escreto nel latte umano. Efficib non deve pertanto essere usato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

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

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari Efficib non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando si guida o si usano macchinari si deve tuttavia tenere presente che sono stati segnalati con sitagliptin capogiro e sonnolenza. In aggiunta, quando Efficib è usato in associazione con una sulfonilurea o con insulina i pazienti devono essere messi al corrente del rischio di ipoglicemia.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza Non sono stati effettuati studi clinici terapeutici con Efficib compresse sebbene sia stata dimostrata la bioequivalenza di Efficib con sitagliptin e metformina somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 5.2). Sono state segnalate reazioni avverse gravi comprese la pancreatite e reazioni di ipersensibilità. È stata segnalata ipoglicemia in associazione con sulfonilurea (13,8 %) e insulina (10,9 %).

Sitagliptin e metformina

Tabella delle reazioni avverse Le reazioni avverse sono elencate sotto usando la classificazione per sistemi e organi secondo MedRA e la frequenza assoluta (Tabella 1). Le frequenze sono definite come: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 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 e metformina da sole e nell'esperienza post-marketing

Reazione avversa	Frequenza della reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	
reazioni di ipersensibilità incluse le risposte anafilattiche*†	Frequenza non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
ipoglicemia†	Comune
Patologie del sistema nervoso	
sonnolenza	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
malattia polmonare interstiziale*	Frequenza non nota
Patologie gastrointestinali	
diarrea	Non comune
nausea	Comune
flatulenza	Comune
stipsi	Non comune

dolore addominale alto	Non comune
vomito	Comune
pancreatite acuta*†‡	Frequenza non nota
pancreatite emorragica e necrotizzante fatale e non-fatale*†	Frequenza non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
prurito*	Non comune
angioedema*†	Frequenza non nota
eruzione cutanea*†	Frequenza non nota
orticaria*†	Frequenza non nota
vasculite cutanea*†	Frequenza non nota
patologie cutanee esfoliative inclusa la sindrome di Stevens-Johnson*†	Frequenza non nota
pemfigoide bolloso*	Frequenza non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
artralgia*	Frequenza non nota
mialgia*	Frequenza non nota
dolore alle estremità*	Frequenza non nota
mal di schiena*	Frequenza non nota
artropatia*	Frequenza non nota
Patologie renali e urinarie	
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 Alcune reazioni avverse sono state osservate con frequenza più alta negli studi sull'uso associato di sitagliptin e metformina con altri medicinali anti-diabetici rispetto agli studi di sitagliptin e metformina da sole. Queste comprendono ipoglicemia (frequenza molto comune con sulfonilurea o insulina), stipsi (comune con sulfonilurea), edema periferico (comune con pioglitazone) e cefalea e secchezza della bocca (non comune con insulina). *Sitagliptin* In studi in monoterapia con sitagliptin 100 mg da solo una volta al giorno confrontato con il placebo, le reazioni avverse riportate sono state cefalea, ipoglicemia, stipsi, e capogiro. Tra questi pazienti, gli eventi avversi riportati indipendentemente dalla relazione causale con il medicinale che si sono verificati in almeno il 5 % dei casi hanno incluso infezione del tratto respiratorio superiore e rinofaringite. Inoltre, osteoartrite e dolore alle estremità sono state riportate con frequenza non comune (> 0,5 % più alta tra coloro che utilizzavano sitagliptin rispetto al gruppo di controllo). *Metformina* Sintomi gastrointestinali sono stati segnalati molto comunemente negli studi clinici e nell'uso post-marketing di metformina. Sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito si verificano con maggiore frequenza all'inizio della terapia e nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente. Ulteriori reazioni avverse associate alla metformina comprendono gusto metallico (comune); acidosi lattica, disturbi della funzionalità epatica, epatite, orticaria, eritema e prurito (molto raro). Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato a una riduzione dell'assorbimento della vitamina B12 che molto raramente può portare a carenza clinicamente significativa di vitamina B12 (ad es., anemia megaloblastica). Le categorie di frequenza si basano sulle informazioni riportate sul riassunto delle caratteristiche del prodotto di metformina disponibile nell'Unione Europea. *TECOS Studio sulla Sicurezza Cardiovascolare* Lo studio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) ha incluso 7.332 pazienti trattati con sitagliptin, 100 mg al giorno (o 50 mg al giorno se il valore basale di eGFR era ≥ 30 e < 50 mL/min/1,73 m²) e 7.339 pazienti trattati con placebo nella popolazione intention-totreat. Entrambi i trattamenti sono stati aggiunti alla terapia solitamente utilizzata per il raggiungimento dei valori standard regionali per l'HbA_{1c} e per i fattori di rischio CV. L'incidenza globale di eventi avversi gravi nei pazienti trattati con sitagliptin è stata simile a quella dei pazienti trattati con placebo. Nella popolazione intention-totreat, tra i pazienti che stavano usando insulina e/o una sulfonilurea al basale, l'incidenza di ipoglicemia severa è stata di 2,7 % nei pazienti trattati con sitagliptin e 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 severa è stata di 1,0 % nei pazienti trattati con sitagliptin e 0,7 % nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza di diagnosi confermate di eventi di pancreatite è stata di 0,3 % nei pazienti trattati con sitagliptin e 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>. **4.9 Sovradosaggio** Durante gli studi clinici controllati in soggetti sani, sono state somministrate dosi singole di sitagliptin fino a 800 mg. In uno studio sono stati osservati aumenti minimi del QTc, non considerati clinicamente rilevanti, con una dose di sitagliptin di 800 mg. Non vi è esperienza con dosi superiori a 800 mg negli studi clinici. In studi di Fase I a dosi multiple, non ci sono state reazioni cliniche avverse considerate correlate 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. Un grande sovradosaggio di metformina (o co-esistenti fattori di rischio per acidosi lattica) può portare ad acidosi lattica che è una emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. L'emodialisi è il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina. Negli studi clinici, circa il 13,5 % della dose è stata rimossa nel corso di una sessione di emodialisi di 3 4 ore. Si può prendere in considerazione un'emodialisi prolungata se ritenuto appropriato dal punto di vista clinico. La dializzabilità di sitagliptin con dialisi peritoneale non è nota. In caso di sovradosaggio, è ragionevole fare uso delle comuni misure di supporto, per esempio, rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, fare uso di monitoraggio clinico (inclusa l'effettuazione di un elettrocardiogramma), e istituire terapia di supporto qualora richiesto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, associazioni di farmaci ipoglicemizanti orali, codice ATC: A10BD07 Efficib è un'associazione di due medicinali anti-iperglicemici con meccanismo d'azione complementare per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: sitagliptin fosfato, un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), e metformina cloridrato, appartenente alla classe dei biguanidi. *Sitagliptin Meccanismo d'azione* Sitagliptin fosfato è un inibitore dell'enzima dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) attivo per via orale, potente, ed altamente selettivo per il trattamento del diabete di tipo 2. Gli inibitori della DPP-4 sono una classe di farmaci che agiscono aumentando i livelli di incretina. Inibendo l'enzima DPP-4, sitagliptin aumenta i livelli dei due ormoni notoriamente attivi del gruppo delle incretine, il peptide-1 glucagone-simile (GLP-1) ed il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP). Le incretine fanno parte di un sistema endogeno coinvolto nella regolamentazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Quando la glicemia è normale o elevata, GLP-1 e GIP aumentano la sintesi e il rilascio di insulina da parte delle cellule pancreatiche beta. GLP-1 diminuisce inoltre la secrezione di glucagone da parte delle cellule pancreatiche alfa, con ridotta produzione epatica di glucosio. Quando la glicemia è bassa, il rilascio di insulina non è aumentato e la secrezione di glucagone non è soppressa. Sitagliptin, è un inibitore potente e altamente selettivo dell'enzima DPP-4 e non inibisce a concentrazioni terapeutiche l'attività degli enzimi strettamente correlati DPP-8 o DPP-9. Sitagliptin differisce nella struttura chimica e nell'azione farmacologica da analoghi del GLP-1, insulina, sulfoniluree o meglitinidi, biguanidi, agonisti del recettore gamma attivati dal proliferatore del perossisoma (PPAR-γ), inibitori dell'alfa-glucosidasi, e analoghi dell'amilina. In uno studio di 2 giorni effettuato in soggetti

sani, sitagliptin da solo ha aumentato le concentrazioni del GLP-1 attivo, mentre la metformina da sola ha aumentato in modo simile le concentrazioni del GLP-1 attivo e di quello 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 usato in monoterapia o in terapia di associazione. Negli studi clinici, sitagliptin in monoterapia ha migliorato il controllo glicemico con riduzioni significative della emoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) e del glucosio plasmatico a digiuno e post-prandiale. La riduzione del glucosio plasmatico a digiuno (FPG) è stata osservata a 3 settimane, quando è stata effettuata la prima misurazione del FPG. L'incidenza di ipoglicemia osservata in pazienti trattati con sitagliptin è stata simile a quella del placebo. Con la terapia con sitagliptin il peso corporeo non è aumentato rispetto al basale. Sono stati osservati miglioramenti dei marcatori surrogati di funzione delle cellule beta, inclusi HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), del rapporto proinsulina/insulina, e delle misure di risposta delle cellule beta al test di tolleranza ai pasti con campionamenti frequenti. Studi con sitagliptin in associazione con metformina In uno studio di 24 settimane, controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di sitagliptin 100 mg una volta al giorno ad un trattamento in corso con metformina, sitagliptin ha prodotto miglioramenti significativi sui parametri glicemici rispetto al placebo. La variazione del peso corporeo rispetto al basale nei pazienti trattati con sitagliptin è stata simile a quella dei pazienti trattati con placebo. In questo studio c'è stata una incidenza di ipoglicemia simile nei pazienti trattati con sitagliptin o con placebo. In uno studio fattoriale di terapia iniziale di 24 settimane controllato con placebo, sitagliptin 50 mg due volte al giorno in associazione con metformina (500 mg o 1.000 mg due volte al giorno) ha fornito miglioramenti significativi sui parametri glicemici rispetto ad entrambe le monoterapie. La riduzione di peso corporeo con la terapia di somministrazione concomitante di sitagliptin e metformina è stata simile a quella osservata con metformina da sola o con placebo; non c'è stata variazione rispetto al basale nei pazienti in terapia con sitagliptin da solo. L'incidenza della ipoglicemia è stata simile tra i gruppi di trattamento. Studio con sitagliptin in associazione con metformina e una sulfonilurea 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 glicipiride (da sola o in associazione con metformina). L'aggiunta di sitagliptin a glicipiride e metformina ha fornito significativi miglioramenti nei parametri glicemici. I pazienti trattati con sitagliptin hanno avuto un modesto aumento del peso corporeo (+1,1 kg) rispetto ai pazienti trattati con placebo. Studio con sitagliptin in associazione con metformina e un agonista PPARγ Uno studio controllato con placebo a 26 settimane 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. L'incidenza di ipoglicemia è stata simile anche nei pazienti trattati con sitagliptin o con placebo. Studio con sitagliptin in associazione con metformina e insulina 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. Nella Tabella 2 sono riportati i dati relativi al 73 % dei pazienti che stavano assumendo metformina. L'aggiunta di sitagliptin all'insulina ha indotto significativi miglioramenti nei parametri glicemici. Non c'è stata alcuna variazione significativa del peso corporeo rispetto al basale in entrambi i gruppi.

Tabella 2: risultati relativi alla HbA_{1c} in studi di terapia di associazione di sitagliptin e metformina controllati con placebo*

Studio	Valore medio al basale della HbA _{1c} (%)	Variazione media dal basale della HbA _{1c} (%)	Variazione media placebo-corretta della HbA _{1c} (%) (95 % IC)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad una terapia in corso con metformina [¶] (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad una terapia in corso con glicipiride + metformina [¶] (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia con pioglitazone + metformina in corso [¶] (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0, -0,5)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad una terapia in corso con insulina + metformina [¶] (N=223)	8,7	0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7, -0,4)
Terapia iniziale (due volte al giorno) [¶] : Sitagliptin 50 mg + metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8, -1,3)
Terapia iniziale (due volte al giorno) [¶] : Sitagliptin 50 mg + metformina 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3, -1,8)

* Tutti i pazienti trattati (analisi intention-to-treat). [†] Medie dei minimi quadrati aggiustate per stato della precedente terapia anti-iperglicemica e valore basale. [‡] p< 0,001 comparato con placebo o placebo + terapia di associazione. [¶] HbA_{1c} (%) a 24 settimane. [§] HbA_{1c} (%) a 26 settimane. [§] Medie dei minimi quadrati aggiustate per uso di insulina alla Visita 1 [premiscelata verso non premiscelata (ad azione intermedia o a lunga durata d'azione)], e valore basale.

In uno studio di 52 settimane, di confronto su efficacia e sicurezza dell'aggiunta di sitagliptin 100 mg una volta al giorno o glipizide (una sulfonilurea) in pazienti con controllo glicemico inadeguato in monoterapia con metformina, sitagliptin è risultato simile a glipizide nel ridurre HbA_{1c} (-0,7 % di variazione media dal basale alla settimana 52, con HbA_{1c} al basale di circa il 7,5 % in entrambi i gruppi). 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 ≤ 5 mg/die per tutto lo studio. I pazienti nel gruppo sitagliptin tuttavia sono andati incontro ad un numero maggiore di interruzioni per assenza di efficacia rispetto al gruppo glipizide. I pazienti trattati con sitagliptin hanno mostrato una diminuzione media di peso corporeo dal basale (-1,5 kg) significativa rispetto a un aumento di peso significativo riscontrato nei pazienti in terapia con glipizide (+1,1 kg). In questo studio, il rapporto proinsulina/insulina, un marker di efficienza di sintesi e rilascio dell'insulina, è migliorato con sitagliptin ed è peggiorato con il trattamento con glipizide. L'incidenza dell'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. Tra i pazienti che prendevano metformina, il valore al basale di HbA_{1c} era di 8,70 % 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. Tra i pazienti che prendevano metformina, 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 HbA_{1c} nei pazienti trattati con sitagliptin,

metformina e insulina è stata di -1,35 % rispetto a -0,90 % nei pazienti trattati con placebo, metformina e insulina, una differenza di -0,45 % [IC al 95 %: -0,62, -0,29]. L'incidenza di ipoglicemia è stata del 24,9 % nei pazienti trattati con sitagliptin, metformina e insulina e del 37,8 % nei pazienti trattati con placebo, metformina e insulina. La differenza era principalmente dovuta ad una più alta percentuale di pazienti nel gruppo placebo che avevano presentato 3 o più episodi di ipoglicemia (9,1 vs 19,8 %). Non c'è stata alcuna differenza nell'incidenza di ipoglicemia grave. **Metformina Meccanismo d'azione** La metformina è un biguanide con effetti anti-iperglicemici, che abbassa sia i livelli basali che quelli postprandiali del glucosio plasmatico. Non stimola la secrezione di insulina e pertanto non produce ipoglicemia. La metformina può agire con tre meccanismi: - riducendo la produzione di glucosio a livello epatico tramite inibizione di gluconeogenesi e glicogenolisi - nel muscolo, aumentando lievemente la sensibilità all'insulina, migliorando la captazione periferica di glucosio e la sua utilizzazione - rallentando l'assorbimento intestinale di glucosio. La metformina stimola la sintesi intracellulare di glicogeno agendo sulla glicogeno sintasi. La metformina aumenta la capacità di trasporto di tipi specifici di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4). **Efficacia e sicurezza clinica** Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha un effetto favorevole sul metabolismo lipidico. Questo effetto è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio e lungo termine: la metformina riduce i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi. Lo studio prospettico randomizzato UKPDS ha dimostrato il beneficio a lungo termine di un controllo intensivo della glicemia nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati effettuata in pazienti in eccesso ponderale trattati con metformina dopo il fallimento della dieta da sola ha mostrato: - una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicazione correlata con il diabete nel gruppo di trattamento con metformina (29,8 eventi/1.000 pazienti-anno) versus la dieta da sola (43,3 eventi/1.000 pazienti-anno), p=0,0023, e versus i gruppi di trattamento combinati sulfonilurea e insulina in monoterapia (40,1 eventi/1.000 pazienti-anno), p=0,0034 - una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi tipo di morte correlata con il diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 pazienti-anno, dieta da sola 12,7 eventi/1.000 pazientianno, p=0,017 - una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità totale: metformina 13,5 eventi/1.000 pazienti-anno versus la dieta da sola 20,6 eventi/1.000 pazienti-anno, (p=0,011), e versus i gruppi di trattamento combinati sulfonilurea e insulina in monoterapia 18,9 eventi/1.000 pazienti-anno (p=0,021) - una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1.000 pazienti-anno, dieta da sola 18 eventi/1.000 pazienti-anno, (p=0,01). TECOS è stato uno studio randomizzato in 14.671 pazienti nella popolazione intention-to-treat con valori di HbA_{1c} compresi tra ≥ 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 ≥ 30 e < 50 mL/min/1,73 m²) o placebo (7.339) aggiunti alla terapia solitamente utilizzata per il raggiungimento dei valori standard regionali per l'HbA_{1c}, e per i fattori di rischio CV. I pazienti con eGFR < 30 mL/min/1,73 m² non dovevano essere arruolati nello studio. La popolazione dello studio comprendeva 2.004 pazienti di età ≥ 75 anni e 3.324 pazienti con insufficienza renale (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²). Nel corso dello studio, la differenza media stimata (SD) globale della HbA_{1c} 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 primario cardiovascolare era un composito di prima insorgenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per angina instabile. Gli endpoint secondari cardiovascolari comprendevano prima insorgenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale; prima insorgenza dei singoli componenti dell'endpoint primario composito; morte per qualunque causa; e ricoveri in ospedale per insufficienza cardiaca congestizia. Dopo un follow-up mediano di tre anni, sitagliptin, quando aggiunto alla terapia solitamente utilizzata, non ha aumentato il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori o il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto alla terapia solitamente utilizzata senza sitagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 (Tabella 3).

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

	Sitagliptin 100 mg		Placebo			
	N (%)	Tasso d'incidenza per 100 pazienti-anno*	N (%)	Tasso d'incidenza per 100 pazienti-anno*	Rapporto di rischio (IC al 95%)	Valore p†
Analisi nella popolazione intention-to-treat						
Numero di pazienti	7.332		7.339			
Endpoint primario composito (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
Endpoint secondario composito (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
Outcome secondario						
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 × (numero totale di pazienti con ≥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 L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Efficib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche Efficib** Uno studio di bioequivalenza effettuato in persone sane ha dimostrato che le compresse di associazione Efficib (sitagliptin/metformina cloridrato) sono bioequivalenti alla somministrazione concomitante di singole compresse di sitagliptin fosfato e metformina cloridrato. Di seguito vengono riportate le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Efficib. **Sitagliptin Assorbimento** Dopo somministrazione orale di una dose da 100 mg a soggetti sani, sitagliptin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco (T_{max} mediana) da 1 fino a 4 ore post-dose, l'AUC plasmatica media di sitagliptin è stata di 8,52 µM·ora, la C_{max} è stata di 950 nM. La biodisponibilità assoluta di sitagliptin è pari circa all'87 %. Poiché la somministrazione concomitante con sitagliptin di un pasto ad alto contenuto lipidico non ha avuto effetti sulla farmacocinetica, sitagliptin può essere assunto indipendentemente dai pasti. L'AUC plasmatica di sitagliptin è aumentata in modo dose-proporzionale. La dose-proporzionalità non è stata accertata per la C_{max} e per la C_{24h} (la C_{max} è aumentata in misura maggiore rispetto alla dose-proporzionalità e la C_{24h} 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 a soggetti sani è di circa 198 litri. La frazione di sitagliptin legata alle plasmaproteine in modo reversibile 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. Sono state rinvenute tracce di 6 metaboliti di sitagliptin e non si prevede che essi contribuiscano all'attività DPP-4 inibitoria plasmatica di sitagliptin. Studi *in vitro* hanno indicato che l'enzima primariamente responsabile per il 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 os* 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_{1/2} terminale apparente dopo una dose di 100 mg di sitagliptin *per os* è stato di circa 12,4 ore. Sitagliptin si accumula solo in minima parte con dosi multiple. La clearance renale è stata di circa 350 mL/min. L'eliminazione di sitagliptin ha luogo in primis 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 implicato 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 p-glicoproteina, che può anche essere implicata nel mediare l'eliminazione renale di sitagliptin. Tuttavia la ciclosporina, un inibitore della p-glicoproteina, 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 (IC₅₀=160 µM) o p-glicoproteina (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 della digossina plasmatica indicando che sitagliptin potrebbe essere un debole inibitore della p-glicoproteina. **Caratteristiche dei pazienti** La farmacocinetica di sitagliptin è stata generalmente simile in soggetti sani e in pazienti con diabete di tipo 2. **Danno renale** È stato condotto uno studio a dose singola in aperto per valutare la farmacocinetica di una dose ridotta di sitagliptin (50 mg) in pazienti con vari gradi di danno renale cronico rispetto a soggetti di controllo sani. Lo studio ha incluso pazienti con danno renale classificati in base alla clearance della creatinina come lieve (da 50 a < 80 mL/min), moderata (da 30 a < 50 mL/min), e grave (< 30 mL/min), e pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) in emodialisi. I pazienti con danno renale lieve non hanno avuto aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di sitagliptin rispetto a controlli sani. In pazienti con danno renale moderato è stato osservato un aumento di circa 2 volte dell'AUC plasmatica di sitagliptin, ed in pazienti con danno renale grave e con ESRD in emodialisi è stato osservato un aumento dell'AUC plasmatica pari a circa 4 volte rispetto a soggetti sani di controllo. Sitagliptin è stato rimosso in misura limitata dall'emodialisi (13,5 % nel corso di una seduta di emodialisi da 3 a 4 ore a cominciare da 4 ore post-dose). **Compromissione epatica** Non è necessario alcun aggiustamento di dose di sitagliptin in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (punteggio di Child-Pugh ≤ 9). Non c'è esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica grave (punteggio di Child-Pugh > 9). Poiché tuttavia sitagliptin viene eliminato in primo luogo per via renale, non è previsto che la compromissione epatica grave influenzi la farmacocinetica di sitagliptin. **Anziani** Non è richiesto alcun aggiustamento di 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. Negli anziani (da 65 a 80 anni) sono state osservate concentrazioni plasmatiche di sitagliptin superiori di circa il 19 % rispetto ai giovani. **Popolazione pediatrica** Non sono stati condotti studi con sitagliptin nei pazienti pediatrici. **Altre caratteristiche dei pazienti** Non è necessario alcun aggiustamento di 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 in base ai 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. **Metformina Assorbimento** Dopo una dose orale di metformina, il T_{max} è raggiunto in 2,5 ore. In soggetti sani la biodisponibilità assoluta di metformina 500 mg compresse è di circa il 50-60 %. Dopo una dose orale, la frazione non assorbita recuperata nelle feci è stata del 20-30 %. Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile e incompleto. Si assume che la farmacocinetica dell'assorbimento di metformina è non lineare. Alle dosi usuali e agli usuali schemi posologici di metformina, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e sono generalmente inferiori a 1 µg/mL. In studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non hanno superato i 5 µg/mL, anche alle massime dosi. Il cibo riduce l'entità dell'assorbimento di metformina e lo rallenta lievemente. Successivamente alla somministrazione di una dose da 850 mg è stata riscontrata riduzione del 40 % delle concentrazioni plasmatiche di picco, riduzione del 25 % della AUC e un prolungamento di 35 minuti del tempo della concentrazione plasmatica di picco. La rilevanza clinica di questa riduzione non è nota. **Distribuzione** Il legame proteico è trascurabile. La metformina si ripartisce negli eritrociti. Il picco ematico è più basso rispetto al picco plasmatico e si raggiunge approssimativamente nello stesso momento. I globuli rossi molto probabilmente rappresentano un compartimento secondario di distribuzione. Il volume medio di distribuzione oscillava tra 63 – 276 l. **Biotrasformazione** Metformina è escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti. **Eliminazione** La clearance renale di metformina è > 400 mL/min, ciò indica che metformina è eliminata attraverso filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. In seguito ad una dose orale, l'emivita terminale di eliminazione apparente è di circa 6,5 ore. Quando vi è una alterazione della funzionalità renale, la clearance renale è ridotta in proporzione a quella della creatinina e quindi c'è un prolungamento dell'emivita, con conseguente aumento dei livelli plasmatici di metformina. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Con Effibic non sono stati effettuati studi sull'animale. In studi di 16 settimane nei quali i cani sono stati trattati con metformina da sola o con una associazione di metformina e sitagliptin, non si è osservata tossicità aggiuntiva con la terapia di associazione. Il livello senza effetto (NOEL, no observed effect level) in questi studi è stato osservato ad esposizioni di sitagliptin di circa 6 volte l'esposizione nell'uomo e ad esposizioni di metformina di circa 2,5 volte l'esposizione nell'uomo. I seguenti dati derivano da studi effettuati con sitagliptin o metformina separatamente. **Sitagliptin** Nei roditori a valori di esposizione sistemica uguali a 58 volte all'esposizione nell'uomo sono state osservate tossicità renale ed epatica, mentre il livello senza effetto è stato trovato a 19 volte l'esposizione nell'uomo. Nei ratti, a livelli di esposizione uguali a 67 volte l'esposizione clinica nell'uomo sono state osservate anomalie degli 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 dimostrato 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 l'esposizione nell'uomo. Poiché è stato mostrato che l'epatotossicità è correlata con l'induzione di neoplasie epatiche nel ratto, questo aumento dei tumori epatici nel ratto è 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 lesioni 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 correlati al trattamento. 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 coste fetali (coste assenti, ipoplasiche e ondulate) nella prole di ratti a livelli di esposizione sistemica superiori di 29 volte ai livelli di esposizione nell'uomo. In 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 reperti non suggeriscono la presenza di rischi rilevanti per la riproduzione nell'uomo. Sitagliptin viene secreto in quantità apprezzabili nel latte di ratti durante l'allattamento (rapporto latte/plasma: 4:1). **Metformina** I dati preclinici relativi alla metformina non mostrano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali farmacologici di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

cellulosa microcristallina (E460)

povidone K29/32 (E1201)

sodio lauril solfato

sodio stearil fumarato

Rivestimento della compressa

polivinil alcol

macrogol 3350

talco (E553b)

titanio diossido (E171)

ferro ossido rosso (E172)

ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 2 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore Blister opachi (PVC/PE/PVDC e alluminio). Confezioni da 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 compresse rivestite con film, confezioni multiple contenenti 196 (2 confezioni da 98) e 168 (2 confezioni da 84) compresse rivestite con film. Confezione da 50 x 1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati. 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

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito
Rappresentante per l'Italia:
ADDENDA PHARMA S.p.A.
Viale Shakespeare, 47 - 00144 Roma
Concessionaria per la vendita:
SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.
Viale Shakespeare, 47 - 00144 Roma

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

EU/1/08/457/001
EU/1/08/457/002
EU/1/08/457/003
EU/1/08/457/004
EU/1/08/457/005
EU/1/08/457/006
EU/1/08/457/007
EU/1/08/457/015
EU/1/08/457/017
EU/1/08/457/019
EU/1/08/457/020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 Luglio 2008
Data del rinnovo più recente: 13 Marzo 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28 gennaio 2016

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti.

Prescrizione del medicinale soggetto a diagnosi - PT

Classe A - RRL

Prezzo € 62,34

ST 114



Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Efficib 50 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene sitagliptin fosfato monoidrato equivalente a 50 mg di sitagliptin e 1.000 mg di metformina cloridrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa). Compressa rivestita con film a forma di capsula, rossa con impresso "577" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche Per i pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2: Efficib è indicato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la loro dose massima tollerata di metformina da sola o in quei pazienti già in trattamento con l'associazione di sitagliptin e metformina. Efficib è indicato in associazione con una sulfonilurea (per es., triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la loro dose massima tollerata di metformina e una sulfonilurea. Efficib è indicato in triplice terapia di associazione con un agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR γ) (per es., un tiazolidinedione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la loro dose massima tollerata di metformina e di un agonista PPAR γ . Efficib è anche indicato come terapia aggiuntiva all'insulina (per es., triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico nei pazienti quando una dose stabile di insulina e metformina da sola non fornisce un adeguato controllo glicemico. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Posologia La dose della terapia anti-iperglicemica con Efficib deve essere personalizzata sulla base del regime di trattamento corrente del paziente, dell'efficacia, e della tollerabilità non superando la dose giornaliera massima raccomandata di sitagliptin 100 mg. Pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con una duplice terapia di associazione con la dose massima tollerata di metformina ed una sulfonilurea Per i pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con metformina da sola, la dose usuale iniziale deve essere sitagliptin 50 mg due volte al giorno (dose giornaliera totale di 100 mg) più metformina a dose invariata. Pazienti che passano da un regime di somministrazione concomitante di sitagliptin e metformina Per i pazienti che passano da un regime di somministrazione concomitante di sitagliptin e metformina, la terapia con Efficib deve essere iniziata mantenendo invariata la dose di sitagliptin e metformina. Pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con una duplice terapia di associazione con la dose massima tollerata di metformina ed una sulfonilurea La dose deve essere sitagliptin 50 mg due volte al giorno (dose giornaliera totale di 100 mg) ed una dose di metformina simile a quella già assunta. Quando Efficib è usato in associazione con una sulfonilurea, si può rendere necessario una dose più bassa della sulfonilurea per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). Pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con una duplice terapia di associazione con la dose massima tollerata di metformina e di un agonista PPAR γ La dose deve essere sitagliptin 50 mg due volte al giorno (dose giornaliera totale di 100 mg) ed una dose di metformina simile a quella già assunta. Quando Efficib è usato in associazione con insulina, si può rendere necessaria una dose più bassa della insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). Per dosi differenti di metformina, Efficib è disponibile in dosaggi di sitagliptin 50 mg e metformina cloridrato 850 mg o metformina cloridrato 1.000 mg. Tutti i pazienti devono continuare la loro dieta raccomandata con una adeguata distribuzione dell'assunzione di carboidrati durante la giornata. **Popolazioni speciali** Danno renale Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con danno renale lieve (clearance della creatinina [CrCl] ≥ 60 mL/min). Efficib non deve essere assunto da pazienti con danno renale moderato o grave (clearance della creatinina < 60 mL/min) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Compromissione epatica Efficib non deve essere assunto da pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Anziani Poiché metformina e sitagliptin sono escreti dal rene, Efficib deve essere usato con cautela con l'aumentare dell'età. È necessario il monitoraggio della funzionalità renale per prevenire l'acidosi lattica associata con l'uso di metformina, particolarmente nell'anziano (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Popolazione pediatrica La sicurezza e l'efficacia di Efficib nei bambini e adolescenti dalla nascita a < 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. **Modo di somministrazione** Efficib deve essere assunto due volte al giorno ai pasti per ridurre le reazioni avverse gastroenteriche associate all'uso di metformina. **4.3 Controindicazioni** Efficib è controindicato in pazienti con: - ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafi 4.4 e 4.8); - chetoacidosi diabetica, precoma diabetico; - danno renale moderato o grave (clearance della creatinina < 60 mL/min) (vedere paragrafo 4.4); - stati acuti che potenzialmente possono alterare la funzionalità renale quali: - disidratazione, - infezione grave, - shock, - somministrazione endovascolare di mezzi di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4); - malattia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale quale: - insufficienza cardiaca o respiratoria, - infarto del miocardio recente, - shock; - compromissione epatica; - intossicazione acuta da alcool, alcolismo; - allattamento. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** **Generalità** Efficib non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1 e non deve essere usato per il trattamento della chetoacidosi diabetica. Pancreatite acuta L'uso degli inibitori della DPP-4 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati sul sintomo caratteristico della pancreatite acuta: dolore addominale intenso, 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. Qualora si sospetti la presenza di pancreatite, la terapia con Efficib e con altri medicinali potenzialmente sospetti deve essere interrotta; qualora sia confermata la diagnosi di pancreatite acuta, la terapia con Efficib non deve essere ripresa. Si deve usare cautela in pazienti con una storia di pancreatite. Acidosi lattica L'acidosi lattica è una complicanza metabolica molto rara, ma grave (alto tasso di mortalità in assenza di un tempestivo trattamento) che può verificarsi a causa dell'accumulo di metformina. I casi segnalati di acidosi lattica in pazienti in terapia con metformina si sono verificati principalmente in pazienti diabetici con insufficienza renale clinicamente rilevante. L'incidenza dell'acidosi lattica può e deve essere ridotta valutando anche gli altri fattori di rischio associati quali diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcool, insufficienza epatica, e qualsiasi condizione associata a ipossia. Diagnosi L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale ed ipotermia seguiti da coma. I reperti diagnostici di laboratorio sono riduzione del pH del sangue, livelli plasmatici di lattato al di sopra di 5 mmol/l, ed un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato. Nel caso in cui si sospetti una acidosi metabolica, il trattamento con il medicinale deve essere interrotto ed il paziente deve essere immediatamente ricoverato in ospedale (vedere paragrafo 4.9). **Funzionalità renale** È noto che metformina e sitagliptin sono escreti essenzialmente per via renale. L'acidosi lattica correlata con l'uso di metformina aumenta con il grado di danno renale, pertanto, le concentrazioni sieriche di creatinina devono essere determinate con regolarità: - almeno una volta l'anno in pazienti con funzionalità renale normale - da due a quattro volte l'anno almeno in pazienti con livelli di creatinina sierica ai limiti superiori della norma o al di sopra di essi e nei pazienti anziani. Nei pazienti anziani una ridotta funzionalità renale è frequente e asintomatica. Deve essere prestata particolare attenzione in situazioni nelle quali la funzionalità renale può andare incontro ad alterazione, per esempio quando si inizia una terapia anti-ipertensiva o una terapia diuretica o quando si inizia un trattamento con un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS). Ipoglicemia I pazienti in trattamento con Efficib in associazione con una sulfonilurea o con insulina possono essere a rischio di ipoglicemia. Pertanto, può essere necessaria una riduzione della dose della sulfonilurea o della insulina. Reazioni di ipersensibilità Nel corso dell'esperienza post-marketing sono state segnalate gravi reazioni di ipersensibilità in pazienti trattati con sitagliptin. Queste reazioni comprendono anafilassi, angioedema, patologie cutanee esfoliative inclusa la sindrome di Stevens-Johnson. La comparsa di queste reazioni si verifica nei tre mesi successivi all'inizio della terapia con sitagliptin, in alcuni casi si è verificata dopo la prima somministrazione. Nel caso in cui si sospetti una reazione di ipersensibilità, si deve interrompere la terapia con Efficib, si devono valutare altre potenziali cause di questo evento, e si deve istituire un trattamento alternativo per il diabete (vedere paragrafo 4.8). Interventi chirurgici Poiché Efficib contiene metformina cloridrato, il trattamento deve essere interrotto 48 ore prima dell'intervento chirurgico con anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia non deve essere ripresa prima delle 48 ore successive all'intervento chirurgico e può essere ripresa soltanto dopo che la funzionalità renale sia stata nuovamente controllata e trovata nella norma. Somministrazione di agenti di contrasto iodati In studi di radiologia è risultato che la somministrazione endovascolare di mezzi di contrasto iodati può portare a insufficienza renale la quale è stata associata all'acidosi lattica in pazienti in terapia con metformina. Pertanto, la terapia deve essere interrotta prima, o al momento del test e non deve essere ripresa prima delle 48 ore successive al test, e può essere

ripresa soltanto dopo che la funzionalità renale sia stata nuovamente controllata e trovata nella norma (vedere paragrafo 4.5). **Variazione dello stato clinico di pazienti con diabete di tipo 2 precedentemente controllato** Un paziente con diabete di tipo 2 precedentemente controllato con Efficib che sviluppa alterazioni dei parametri di laboratorio o malattia clinica (specialmente malattia vaga e scarsamente definita) deve essere prontamente valutato per verificare la presenza di chetoacidosi o acidosi lattica. Si devono valutare elettroliti e chetoni sierici, glicemia e, se indicato, pH del sangue, livelli ematici di lattato, piruvato, e metformina. Qualora si verifichi qualsiasi forma di acidosi, la terapia deve essere immediatamente interrotta e si devono mettere in atto altre appropriate misure correttive.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione In pazienti con diabete di tipo 2 la somministrazione concomitante di dosi multiple di sitagliptin (50 mg due volte al giorno) e metformina (1.000 mg due volte al giorno) non ha alterato in modo clinicamente rilevante la farmacocinetica di sitagliptin o metformina. Non sono stati effettuati con Efficib studi farmacocinetici di interazione; tuttavia, tali studi sono stati condotti con i singoli principi attivi, sitagliptin e metformina. C'è un aumento del rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcol (specialmente in caso di digiuno, malnutrizione o insufficienza epatica) a causa della metformina, principio attivo di Efficib (vedere paragrafo 4.4). Si deve evitare l'assunzione di alcol e di medicinali contenenti alcol (vedere paragrafo 4.3). Medicinali cationici che sono eliminati tramite secrezione tubulare renale (es., cimetidina) possono interagire con la metformina con meccanismo competitivo per i sistemi di trasporto tubulare renale che hanno in comune. Uno studio eseguito su sette volontari sani ha mostrato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, ha aumentato l'esposizione sistemica della metformina (AUC) del 50 % e la C_{max} plasmatica dell'81 %. Pertanto, quando vengono co-somministrati medicinali cationici che sono eliminati tramite secrezione tubulare renale si deve prendere in considerazione uno stretto monitoraggio del controllo glicemico, aggiustamento della dose nell'ambito della posologia raccomandata e variazioni della terapia per il diabete. In studi di radiologia è risultato che la somministrazione endovascolare di mezzi di contrasto iodati può portare a insufficienza renale, con conseguente accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica. Pertanto, la terapia deve essere interrotta prima, o al momento del test e non deve essere ripresa prima delle 48 ore successive al test, e può essere ripresa soltanto dopo che la funzionalità renale sia stata nuovamente controllata e trovata nella norma (vedere paragrafo 4.4).

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso Glucocorticoidi (somministrati per via sistemica o locale), beta-2 agonisti, e diuretici hanno una intrinseca attività iperglicemica. Il paziente deve essere informato e devono essere effettuati monitoraggi della glicemia più frequenti, specialmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose dei medicinali anti-iperlipidemicici deve essere aggiustata durante la terapia con l'altro farmaco e alla sua interruzione. Gli ACE-inibitori possono ridurre i livelli ematici di glucosio. Se necessario, la dose dei farmaci anti-iperlipidemicici deve essere aggiustata durante la terapia con l'altro farmaco e alla sua interruzione. **Effetti di altri medicinali su sitagliptin** I dati *in vitro* e clinici descritti di seguito suggeriscono che il rischio di interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali in somministrazione concomitante è basso. Studi *in vitro* hanno indicato che l'enzima primario responsabile per il 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. Il metabolismo potrebbe avere un ruolo più significativo per l'eliminazione di sitagliptin nel contesto di danno renale grave o di malattia renale allo stadio terminale (ESRD). Per questa ragione è possibile che potenti inibitori del CYP3A4 (es. chetoconazolo, itraconazolo, ritonavir, claritromicina) possano alterare la farmacocinetica di sitagliptin in pazienti con danno renale grave o ESRD. Gli effetti dei potenti inibitori del CYP3A4 in un quadro di danno renale non sono stati accertati in alcuno studio clinico. Studi di trasporto *in vitro* hanno mostrato che sitagliptin è un substrato per la p-glicoproteina e per il trasportatore anionico organico 3 (OAT3). Il trasporto di sitagliptin mediato da OAT3 è stato inibito *in vitro* dal probenecid, sebbene il rischio di interazioni clinicamente rilevanti venga considerato limitato. La somministrazione concomitante di inibitori di OAT3 non è stata valutata *in vivo*.

Ciclosporina: è stato eseguito uno studio per valutare l'effetto della ciclosporina, un potente inibitore della p-glicoproteina, 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_{max} 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 rilevante. Non sono pertanto attese interazioni rilevanti con altri inibitori della p-glicoproteina. **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 digossina in concomitanza con 100 mg al giorno di sitagliptin per 10 giorni, l'AUC plasmatico della digossina è aumentato in media dell'11 %, e la C_{max} plasmatica è aumentata in media del 18 %. Non sono raccomandati aggiustamenti della dose di digossina. La tossicità per digossina deve essere tuttavia monitorata nei pazienti a rischio di tossicità per digossina 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 evidenza *in vivo* di una bassa propensione a causare interazioni con i substrati di CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, e con il trasportatore di cationi organici (OCT). Sitagliptin può essere un debole inibitore della p-glicoproteina *in vivo*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento **Gravidanza** Non vi sono dati adeguati sull'uso di sitagliptin in donne in gravidanza. Studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva ad alte dosi di sitagliptin (vedere paragrafo 5.3). I pochi dati disponibili suggeriscono che l'uso di metformina in donne in gravidanza non si associa con un aumento del rischio di malformazioni congenite. Gli studi su animali con metformina non evidenziano effetti dannosi su gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, sviluppo natale o postnatale (vedere anche paragrafo 5.3). Efficib non deve essere usato in gravidanza. Se una paziente desidera avere una gravidanza o se si verifica una gravidanza, la terapia deve essere interrotta e appena possibile si deve passare la paziente ad un trattamento con insulina. **Allattamento** Non sono stati eseguiti studi su animali in allattamento con i principi attivi associati di questo medicinale. Studi eseguiti con i singoli principi attivi hanno mostrato l'escrezione di sitagliptin e metformina nel latte di ratti che allattano. La metformina è escreta nel latte umano in piccoli quantitativi. Non è noto se sitagliptin venga escreto nel latte umano. Efficib non deve pertanto essere usato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). **Fertilità** Dati sugli animali non suggeriscono un effetto del trattamento con sitagliptin sulla fertilità maschile o femminile. Mancano dati sull'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari Efficib non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando si guida o si usano macchinari si deve tuttavia tenere presente che sono stati segnalati con sitagliptin capogiro e sonnolenza. In aggiunta, quando Efficib è usato in associazione con una sulfonilurea o con insulina i pazienti devono essere messi al corrente del rischio di ipoglicemia.

4.8 Effetti indesiderati **Riassunto del profilo di sicurezza** Non sono stati effettuati studi clinici terapeutici con Efficib compresse sebbene sia stata dimostrata la bioequivalenza di Efficib con sitagliptin e metformina somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 5.2). Sono state segnalate reazioni avverse gravi comprese la pancreatite e reazioni di ipersensibilità. È stata segnalata ipoglicemia in associazione con sulfonilurea (13,8 %) e insulina (10,9 %).

Sitagliptin e metformina **Tabella delle reazioni avverse** Le reazioni avverse sono elencate sotto usando la classificazione per sistemi e organi secondo MeDRA e la frequenza assoluta (Tabella 1). Le frequenze sono definite come: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 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 e metformina da sole e nell'esperienza post-marketing

Reazione avversa	Frequenza della reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	
reazioni di ipersensibilità incluse le risposte anafilattiche [†]	Frequenza non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
ipoglicemia [†]	Comune
Patologie del sistema nervoso	
sonnolenza	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
malattia polmonare interstiziale [°]	Frequenza non nota
Patologie gastrointestinali	
diarrea	Non comune
nausea	Comune

flatulenza	Comune
stipsi	Non comune
dolore addominale alto	Non comune
vomito	Comune
pancreatite acuta ^{*,†,‡}	Frequenza non nota
pancreatite emorragica e necrotizzante fatale e non-fatale ^{*,†}	Frequenza non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
prurito [°]	Non comune
angioedema ^{*,†}	Frequenza non nota
eruzione cutanea ^{*,†}	Frequenza non nota
orticaria ^{*,†}	Frequenza non nota
vasculite cutanea ^{*,†}	Frequenza non nota
patologie cutanee esfoliative inclusa la sindrome di Stevens-Johnson ^{*,†}	Frequenza non nota
pemfigoide bolloso [°]	Frequenza non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
artralgia [°]	Frequenza non nota
mialgia [°]	Frequenza non nota
dolore alle estremità [°]	Frequenza non nota
mal di schiena [°]	Frequenza non nota
artropatia [°]	Frequenza non nota
Patologie renali e urinarie	
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 Alcune reazioni avverse sono state osservate con frequenza più alta negli studi sull'uso associato di sitagliptin e metformina con altri medicinali anti-diabetici rispetto agli studi di sitagliptin e metformina da sole. Queste comprendono ipoglicemia (frequenza molto comune con sulfonilurea o insulina), stipsi (comune con sulfonilurea), edema periferico (comune con pioglitazone) e cefalea e secchezza della bocca (non comune con insulina). *Sitagliptin* In studi in monoterapia con sitagliptin 100 mg da solo una volta al giorno confrontato con il placebo, le reazioni avverse riportate sono state cefalea, ipoglicemia, stipsi, e capogiro. Tra questi pazienti, gli eventi avversi riportati indipendentemente dalla relazione causale con il medicinale che si sono verificati in almeno il 5 % dei casi hanno incluso infezione del tratto respiratorio superiore e rinofaringite. Inoltre, osteoartrite e dolore alle estremità sono state riportate con frequenza non comune (> 0,5 % più alta tra coloro che utilizzavano sitagliptin rispetto al gruppo di controllo). *Metformina* Sintomi gastrointestinali sono stati segnalati molto comunemente negli studi clinici e nell'uso post-marketing di metformina. Sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito si verificano con maggiore frequenza all'inizio della terapia e nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente. Ulteriori reazioni avverse associate alla metformina comprendono gusto metallico (comune); acidosi lattica, disturbi della funzionalità epatica, epatite, orticaria, eritema e prurito (molto raro). Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato a una riduzione dell'assorbimento della vitamina B12 che molto raramente può portare a carenza clinicamente significativa di vitamina B12 (ad es., anemia megaloblastica). Le categorie di frequenza si basano sulle informazioni riportate sul riassunto delle caratteristiche del prodotto di metformina disponibile nell'Unione Europea. *TECOS Studio sulla Sicurezza Cardiovascolare* Lo studio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) ha incluso 7.332 pazienti trattati con sitagliptin, 100 mg al giorno (o 50 mg al giorno se il valore basale di eGFR era ≥ 30 e < 50 mL/min/1,73 m²) e 7.339 pazienti trattati con placebo nella popolazione intention-to-treat. Entrambi i trattamenti sono stati aggiunti alla terapia solitamente utilizzata per il raggiungimento dei valori standard regionali per l'HbA_{1c} e per i fattori di rischio CV. L'incidenza globale di eventi avversi gravi nei pazienti trattati con sitagliptin è stata simile a quella dei pazienti trattati con placebo. Nella popolazione intention-to-treat, tra i pazienti che stavano usando insulina e/o una sulfonilurea al basale, l'incidenza di ipoglicemia severa è stata di 2,7 % nei pazienti trattati con sitagliptin e 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 severa è stata di 1,0 % nei pazienti trattati con sitagliptin e 0,7 % nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza di diagnosi confermate di eventi di pancreatite è stata di 0,3 % nei pazienti trattati con sitagliptin e 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>. **4.9 Sovradosaggio** Durante gli studi clinici controllati in soggetti sani, sono state somministrate dosi singole di sitagliptin fino a 800 mg. In uno studio sono stati osservati aumenti minimi del QTC, non considerati clinicamente rilevanti, con una dose di sitagliptin di 800 mg. Non vi è esperienza con dosi superiori a 800 mg negli studi clinici. In studi di Fase I a dosi multiple, non ci sono state reazioni cliniche avverse considerate correlate 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. Un grande sovradosaggio di metformina (o co-esistenti fattori di rischio per acidosi lattica) può portare ad acidosi lattica che è una emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. L'emodialisi è il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina. Negli studi clinici, circa il 13,5 % della dose è stata rimossa nel corso di una sessione di emodialisi di 3-4 ore. Si può prendere in considerazione un'emodialisi prolungata se ritenuto appropriato dal punto di vista clinico. La dializzabilità di sitagliptin con dialisi peritoneale non è nota. In caso di sovradosaggio, è ragionevole fare uso delle comuni misure di supporto, per esempio, rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, fare uso di monitoraggio clinico (inclusa l'effettuazione di un elettrocardiogramma), e istituire terapia di supporto qualora richiesto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD07 Efficib è un'associazione di due medicinali anti-iperglicemici con meccanismo d'azione complementare per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: sitagliptin

fosfato, un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), e metformina cloridrato, appartenente alla classe dei biguanidi. Sitagliptin Meccanismo d'azione Sitagliptin fosfato è un inibitore dell'enzima dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) attivo per via orale, potente, ed altamente selettivo per il trattamento del diabete di tipo 2. Gli inibitori della DPP-4 sono una classe di farmaci che agiscono aumentando i livelli di incretina. Inibendo l'enzima DPP-4, sitagliptin aumenta i livelli dei due ormoni notoriamente attivi del gruppo delle incretine, il peptide-1 glucagone-simile (GLP-1) ed il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP). Le incretine fanno parte di un sistema endogeno coinvolto nella regolamentazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Quando la glicemia è normale o elevata, GLP-1 e GIP aumentano la sintesi e il rilascio di insulina da parte delle cellule pancreatiche beta. GLP-1 diminuisce inoltre la secrezione di glucagone da parte delle cellule pancreatiche alfa, con ridotta produzione epatica di glucosio. Quando la glicemia è bassa, il rilascio di insulina non è aumentato e la secrezione di glucagone non è soppressa. Sitagliptin, è un inibitore potente e altamente selettivo dell'enzima DPP-4 e non inibisce a concentrazioni terapeutiche l'attività degli enzimi strettamente correlati DPP-8 o DPP-9. Sitagliptin differisce nella struttura chimica e nell'azione farmacologica da analoghi del GLP-1, insulina, sulfoniluree o meglitinidi, biguanidi, agonisti del recettore gamma attivati dal proliferatore del perossisoma (PPAR γ), inibitori dell'alfa-glucosidasi, e analoghi dell'amilina. In uno studio di 2 giorni effettuato in soggetti sani, sitagliptin da solo ha aumentato le concentrazioni del GLP-1 attivo, mentre la metformina da sola ha aumentato in modo simile le concentrazioni del GLP-1 attivo e di quello 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 usato in monoterapia o in terapia di associazione. Negli studi clinici, sitagliptin in monoterapia ha migliorato il controllo glicemico con riduzioni significative della emoglobina A $_{1c}$ (HbA $_{1c}$) e del glucosio plasmatico a digiuno e post-prandiale. La riduzione del glucosio plasmatico a digiuno (FPG) è stata osservata a 3 settimane, quando è stata effettuata la prima misurazione del FPG. L'incidenza di ipoglicemia osservata in pazienti trattati con sitagliptin è stata simile a quella del placebo. Con la terapia con sitagliptin il peso corporeo non è aumentato rispetto al basale. Sono stati osservati miglioramenti dei marcatori surrogati di funzione delle cellule beta, inclusi HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), del rapporto proinsulina/insulina, e delle misure di risposta delle cellule beta al test di tolleranza ai pasti con campionamenti frequenti. Studi con sitagliptin in associazione con metformina In uno studio di 24 settimane, controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di sitagliptin 100 mg una volta al giorno ad un trattamento in corso con metformina, sitagliptin ha prodotto miglioramenti significativi sui parametri glicemici rispetto al placebo. La variazione del peso corporeo rispetto al basale nei pazienti trattati con sitagliptin è stata simile a quella dei pazienti trattati con placebo. In questo studio c'è stata una incidenza di ipoglicemia simile nei pazienti trattati con sitagliptin o con placebo. In uno studio fattoriale di terapia iniziale di 24 settimane controllato con placebo, sitagliptin 50 mg due volte al giorno in associazione con metformina (500 mg o 1.000 mg due volte al giorno) ha fornito miglioramenti significativi sui parametri glicemici rispetto ad entrambe le monoterapie. La riduzione di peso corporeo con la terapia di somministrazione concomitante di sitagliptin e metformina è stata simile a quella osservata con metformina da sola o con placebo; non c'è stata variazione rispetto al basale nei pazienti in terapia con sitagliptin da solo. L'incidenza della ipoglicemia è stata simile tra i gruppi di trattamento. Studio con sitagliptin in associazione con metformina e una sulfonilurea 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 glimepiride (da sola o in associazione con metformina). L'aggiunta di sitagliptin a glimepiride e metformina ha fornito significativi miglioramenti nei parametri glicemici. I pazienti trattati con sitagliptin hanno avuto un modesto aumento del peso corporeo (+1,1 kg) rispetto ai pazienti trattati con placebo. Studio con sitagliptin in associazione con metformina e un agonista PPAR γ Uno studio controllato con placebo a 26 settimane 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. L'incidenza di ipoglicemia è stata simile anche nei pazienti trattati con sitagliptin o con placebo. Studio con sitagliptin in associazione con metformina e insulina 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. Nella Tabella 2 sono riportati i dati relativi al 73 % dei pazienti che stavano assumendo metformina. L'aggiunta di sitagliptin all'insulina ha indotto significativi miglioramenti nei parametri glicemici. Non c'è stata alcuna variazione significativa del peso corporeo rispetto al basale in entrambi i gruppi.

Tabella 2: risultati relativi alla HbA $_{1c}$ in studi di terapia di associazione di sitagliptin e metformina controllati con placebo*

Studio	Valore medio al basale della HbA $_{1c}$ (%)	Variazione media dal basale della HbA $_{1c}$ (%)	Variazione media placebo-corretta della HbA $_{1c}$ (%) (95 % IC)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad una terapia in corso con metformina ^{bc} (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad una terapia in corso con glimepiride + metformina ^{bc} (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia con pioglitazone + metformina in corso ^d (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0, -0,5)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad una terapia in corso con insulina + metformina ^{bc} (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7, -0,4)
Terapia iniziale (due volte al giorno) ^{bc} : Sitagliptin 50 mg + metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8, -1,3)
Terapia iniziale (due volte al giorno) ^{bc} : Sitagliptin 50 mg + metformina 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3, -1,8)

*Tutti i pazienti trattati (analisi intention-to-treat). [†]Medie dei minimi quadrati aggiustate per stato della precedente terapia anti iperglicemica e valore basale. [‡]p<0,001 comparato con placebo o placebo + terapia di associazione. ^{bc}HbA $_{1c}$ (%) a 24 settimane. ^dHbA $_{1c}$ (%) a 26 settimane. [§]Medie dei minimi quadrati aggiustate per uso di insulina alla Visita 1 [premiscelata verso non premiscelata (ad azione intermedia o a lunga durata d'azione)], e valore basale.

In uno studio di 52 settimane, di confronto su efficacia e sicurezza dell'aggiunta di sitagliptin 100 mg una volta al giorno o glipizide (una sulfonilurea) in pazienti con controllo glicemico inadeguato in monoterapia con metformina, sitagliptin è risultato simile a glipizide nel ridurre HbA $_{1c}$ (-0,7 % di variazione media dal basale alla settimana 52, con HbA $_{1c}$ al basale di circa il 7,5 % in entrambi i gruppi). 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. I pazienti nel gruppo sitagliptin tuttavia sono andati incontro ad un numero maggiore di interruzioni per assenza di efficacia rispetto al gruppo glipizide. I pazienti trattati con sitagliptin hanno mostrato una diminuzione media di peso corporeo dal basale (-1,5 kg) significativa rispetto a un aumento di peso significativo riscontrato nei pazienti in terapia con glipizide (+1,1 kg). In questo studio, il rapporto proinsulina/insulina, un marker di efficienza di sintesi e rilascio dell'insulina, è migliorato con sitagliptin ed è peggiorato con il trattamento con glipizide. L'incidenza dell'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. Tra i pazienti che prendevano metformina, il valore al basale di HbA_{1c} era di 8,70 % 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. Tra i pazienti che prendevano metformina, 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 HbA_{1c} nei pazienti trattati con sitagliptin, metformina e insulina è stata di -1,35 % rispetto a -0,90 % nei pazienti trattati con placebo, metformina e insulina, una differenza di -0,45 % [IC al 95 %: -0,62, -0,29]. L'incidenza di ipoglicemia è stata del 24,9 % nei pazienti trattati con sitagliptin, metformina e insulina e del 37,8 % nei pazienti trattati con placebo, metformina e insulina. La differenza era principalmente dovuta ad una più alta percentuale di pazienti nel gruppo placebo che avevano presentato 3 o più episodi di ipoglicemia (9,1 vs 19,8 %). Non c'è stata alcuna differenza nell'incidenza di ipoglicemia grave. Metformina *Meccanismo d'azione* La metformina è un biguanide con effetti anti-iperglicemici, che abbassa sia i livelli basali che quelli postprandiali del glucosio plasmatico. Non stimola la secrezione di insulina e pertanto non produce ipoglicemia. La metformina può agire con tre meccanismi: - riducendo la produzione di glucosio a livello epatico tramite inibizione di gluconeogenesi e glicogenolisi - nel muscolo, aumentando lievemente la sensibilità all'insulina, migliorando la captazione periferica di glucosio e la sua utilizzazione - rallentando l'assorbimento intestinale di glucosio La metformina stimola la sintesi intracellulare di glicogeno agendo sulla glicogeno sintasi. La metformina aumenta la capacità di trasporto di tipi specifici di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4). *Efficacia e sicurezza clinica* Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha un effetto favorevole sul metabolismo lipidico. Questo effetto è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio e lungo termine: la metformina riduce i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi. Lo studio prospettico randomizzato UKPDS ha dimostrato il beneficio a lungo termine di un controllo intensivo della glicemia nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati effettuata in pazienti in eccesso ponderale trattati con metformina dopo il fallimento della dieta da sola ha mostrato: - una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicazione correlata con il diabete nel gruppo di trattamento con metformina (29,8 eventi/1.000 pazienti-anno) versus la dieta da sola (43,3 eventi/1.000 pazienti-anno), p=0,0023, e versus i gruppi di trattamento combinati sulfonilurea e insulina in monoterapia (40,1 eventi/1.000 pazienti-anno), p=0,0034 - una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi tipo di morte correlata con il diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 pazienti-anno, dieta da sola 12,7 eventi/1.000 pazienti-anno, p=0,017 - una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità totale: metformina 13,5 eventi/1.000 pazienti-anno versus la dieta da sola 20,6 eventi/1.000 pazienti-anno, (p=0,011), e versus i gruppi di trattamento combinati sulfonilurea e insulina in monoterapia 18,9 eventi/1.000 pazienti-anno (p=0,021) - una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1.000 pazienti-anno, dieta da sola 18 eventi/1.000 pazienti-anno, (p=0,01). TECOS è stato uno studio randomizzato in 14.671 pazienti nella popolazione intention-to-treat con valori di HbA_{1c} compresi tra ≥ 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 ≥ 30 e < 50 mL/min/1,73 m²) o placebo (7.339) aggiunti alla terapia solitamente utilizzata per il raggiungimento dei valori standard regionali per l'HbA_{1c} e per i fattori di rischio CV. I pazienti con eGFR < 30 mL/min/1,73 m² non dovevano essere arruolati nello studio. La popolazione dello studio comprendeva 2.004 pazienti di età ≥ 75 anni e 3.324 pazienti con insufficienza renale (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²). Nel corso dello studio, la differenza media stimata (SD) globale della HbA_{1c} 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 primario cardiovascolare era un composito di prima insorgenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per angina instabile. Gli endpoint secondari cardiovascolari comprendevano prima insorgenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale; prima insorgenza dei singoli componenti dell'endpoint primario composito; morte per qualunque causa; e ricoveri in ospedale per insufficienza cardiaca congestizia. Dopo un follow-up mediano di tre anni, sitagliptin, quando aggiunto alla terapia solitamente utilizzata, non ha aumentato il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori o il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto alla terapia solitamente utilizzata senza sitagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 (Tabella 3).

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

	Sitagliptin 100 mg		Placebo			
	N (%)	Tasso d'incidenza per 100 pazienti-anno*	N (%)	Tasso d'incidenza per 100 pazienti-anno*	Rapporto di rischio (IC al 95%)	Valore p†
Analisi nella popolazione intention-to-treat						
Numero di pazienti	7.332		7.339			
Endpoint primario composito (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
Endpoint secondario composito (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
Outcome secondario						
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 × (numero totale di pazienti con ≥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 L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Efficib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Efficib Uno studio di bioequivalenza effettuato in persone sane ha dimostrato che le compresse di associazione Efficib (sitagliptin/metformina cloridrato) sono bioequivalenti alla somministrazione concomitante di singole compresse di sitagliptin fosfato e metformina cloridrato. Di seguito vengono riportate le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Efficib. Sitagliptin *Assorbimento* Dopo somministrazione orale di una dose da 100 mg a soggetti sani, sitagliptin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco (T_{max} mediana) da 1 fino a 4 ore post-dose, l'AUC plasmatica media di sitagliptin è stata di 8,52 µM·ora, la C_{max} è stata di 950 nM. La biodisponibilità assoluta di sitagliptin è pari circa all'87 %. Poiché la somministrazione concomitante con sitagliptin di un pasto ad alto contenuto lipidico non ha avuto effetti sulla farmacocinetica, sitagliptin può

essere assunto indipendentemente dai pasti. L'AUC plasmatica di sitagliptin è aumentata in modo dose-proporzionale. La dose-proporzionalità non è stata accertata per la C_{max} e per la C_{24h} (la C_{max} è aumentata in misura maggiore rispetto alla dose-proporzionalità e la C_{24h} 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 a soggetti sani è di circa 198 litri. La frazione di sitagliptin legata alle plasmaproteine in modo reversibile 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 [^{14}C]sitagliptin *per os*, circa il 16 % della radioattività è stata escreta come metaboliti di sitagliptin. Sono state rinvenute tracce di 6 metaboliti di sitagliptin e non si prevede che essi contribuiscano all'attività DPP-4 inibitoria plasmatica di sitagliptin. Studi *in vitro* hanno indicato che l'enzima primariamente responsabile per il 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 [^{14}C]sitagliptin *per os* 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 $t_{1/2}$ terminale apparente dopo una dose di 100 mg di sitagliptin *per os* è stato di circa 12,4 ore. Sitagliptin si accumula solo in minima parte con dosi multiple. La clearance renale è stata di circa 350 mL/min. L'eliminazione di sitagliptin ha luogo *in primis* 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 implicato 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 p-glicoproteina, che può anche essere implicata nel mediare l'eliminazione renale di sitagliptin. Tuttavia la ciclosporina, un inibitore della p-glicoproteina, 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 (IC₅₀=160 μ M) o p-glicoproteina (fino a 250 μ M) a concentrazioni plasmatiche rilevanti dal punto di vista terapeutico. In uno studio clinico sitagliptin ha avuto un effetto limitato sulle concentrazioni della digossina plasmatica indicando che sitagliptin potrebbe essere un debole inibitore della p-glicoproteina. **Caratteristiche dei pazienti** La farmacocinetica di sitagliptin è stata generalmente simile in soggetti sani e in pazienti con diabete di tipo 2. **Danno renale** È stato condotto uno studio a dose singola in aperto per valutare la farmacocinetica di una dose ridotta di sitagliptin (50 mg) in pazienti con vari gradi di danno renale cronico rispetto a soggetti di controllo sani. Lo studio ha incluso pazienti con danno renale classificati in base alla clearance della creatinina come lieve (da 50 a < 80 mL/min), moderata (da 30 a < 50 mL/min), e grave (< 30 mL/min), e pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) in emodialisi. I pazienti con danno renale lieve non hanno avuto aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di sitagliptin rispetto a controlli sani. In pazienti con danno renale moderato è stato osservato un aumento di circa 2 volte dell'AUC plasmatica di sitagliptin, ed in pazienti con danno renale grave e con ESRD in emodialisi è stato osservato un aumento dell'AUC plasmatica pari a circa 4 volte rispetto a soggetti sani di controllo. Sitagliptin è stato rimosso in misura limitata dall'emodialisi (13,5 % nel corso di una seduta di emodialisi da 3 a 4 ore a cominciare da 4 ore post-dose). **Compromissione epatica** Non è necessario alcun aggiustamento di dose di sitagliptin in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (punteggio di Child-Pugh $\leq$ 9). Non c'è esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica grave (punteggio di Child-Pugh > 9). Poiché tuttavia sitagliptin viene eliminato in primo luogo per via renale, non è previsto che la compromissione epatica grave influenzi la farmacocinetica di sitagliptin. **Anziani** Non è richiesto alcun aggiustamento di 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. Negli anziani (da 65 a 80 anni) sono state osservate concentrazioni plasmatiche di sitagliptin superiori di circa il 19 % rispetto ai giovani. **Popolazione pediatrica** Non sono stati condotti studi con sitagliptin nei pazienti pediatrici. **Altre caratteristiche dei pazienti** Non è necessario alcun aggiustamento di 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 in base ai 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. **Metformina Assorbimento** Dopo una dose orale di metformina, il T_{max} è raggiunto in 2,5 ore. In soggetti sani la biodisponibilità assoluta di metformina 500 mg compresse è di circa il 50-60 %. Dopo una dose orale, la frazione non assorbita recuperata nelle feci è stata del 20-30 %. Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile e incompleto. Si assume che la farmacocinetica dell'assorbimento di metformina è non lineare. Alle dosi usuali e agli usuali schemi posologici di metformina, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e sono generalmente inferiori a 1 μ g/mL. In studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non hanno superato i 5 μ g/mL, anche alle massime dosi. Il cibo riduce l'entità dell'assorbimento di metformina e lo rallenta lievemente. Successivamente alla somministrazione di una dose da 850 mg è stata riscontrata riduzione del 40 % delle concentrazioni plasmatiche di picco, riduzione del 25 % della AUC e un prolungamento di 35 minuti del tempo della concentrazione plasmatica di picco. La rilevanza clinica di questa riduzione non è nota. **Distribuzione** Il legame proteico è trascurabile. La metformina si ripartisce negli eritrociti. Il picco ematico è più basso rispetto al picco plasmatico e si raggiunge approssimativamente nello stesso momento. I globuli rossi molto probabilmente rappresentano un compartimento secondario di distribuzione. Il volume medio di distribuzione oscillava tra 63 - 276 l. **Biotrasformazione** Metformina è escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti. **Eliminazione** La clearance renale di metformina è > 400 mL/min, ciò indica che metformina è eliminata attraverso filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. In seguito ad una dose orale, l'emivita terminale di eliminazione apparente è di circa 6,5 ore. Quando vi è una alterazione della funzionalità renale, la clearance renale è ridotta in proporzione a quella della creatinina e quindi c'è un prolungamento dell'emivita, con conseguente aumento dei livelli plasmatici di metformina. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Con Efficib non sono stati effettuati studi sull'animale. In studi di 16 settimane nei quali i cani sono stati trattati con metformina da sola o con una associazione di metformina e sitagliptin, non si è osservata tossicità aggiuntiva con la terapia di associazione. Il livello senza effetto (NOEL, no observed effect level) in questi studi è stato osservato ad esposizioni di sitagliptin di circa 6 volte l'esposizione nell'uomo e ad esposizioni di metformina di circa 2,5 volte l'esposizione nell'uomo. I seguenti dati derivano da studi effettuati con sitagliptin o metformina separatamente. **Sitagliptin** Nei roditori a valori di esposizione sistemica uguali a 58 volte all'esposizione nell'uomo sono state osservate tossicità renale ed epatica, mentre il livello senza effetto è stato trovato a 19 volte l'esposizione nell'uomo. Nei ratti, a livelli di esposizione uguali a 67 volte l'esposizione clinica nell'uomo sono state osservate anomalie degli 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 dimostrato 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 l'esposizione nell'uomo. Poiché è stato mostrato che l'epatotossicità è correlata con l'induzione di neoplasie epatiche nel ratto, questo aumento dei tumori epatici nel ratto è 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 lesioni 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 correlati al trattamento. 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 coste fetali (coste assenti, ipoplasiche e ondulate) nella prole di ratti a livelli di esposizione sistemica superiori di 29 volte ai livelli di esposizione nell'uomo. In 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 reperti non suggeriscono la presenza di rischi rilevanti per la riproduzione nell'uomo. Sitagliptin viene secreto in quantità apprezzabili nel latte di ratti durante l'allattamento (rapporto latte/plasma: 4:1). **Metformina** I dati preclinici relativi alla metformina non mostrano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali farmacologici di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Nucleo della compressa cellulosa microcristallina (E460) povidone K29/32 (E1201) sodio lauril solfato sodio stearyl fumarato Rivestimento della compressa polivinil alcol macrogol 3350 talco (E553b) titanio diossido (E171) ferro ossido rosso (E172) ferro ossido nero (E172) **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 2 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. **6.5 Natura, contenuto del contenitore** Blister opachi (PVC/PE/PVDC e alluminio). Confezioni da 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 compresse rivestite con film, confezioni multiple contenenti 196 (2 confezioni da 98) e 168 (2 confezioni da 84) compresse rivestite con film. Confezione da 50 x 1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati. 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

Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito
Rappresentante per l'Italia: ADDENDA PHARMA Srl Viale Shakespeare, 47 - 00144 Roma
Concessionaria per la vendita: SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A. Viale Shakespeare, 47 - 00144 Roma

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

EU/1/08/457/008
EU/1/08/457/009
EU/1/08/457/010
EU/1/08/457/011
EU/1/08/457/012
EU/1/08/457/013
EU/1/08/457/014
EU/1/08/457/016
EU/1/08/457/018
EU/1/08/457/021
EU/1/08/457/022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 Luglio 2008
Data del rinnovo più recente: 13 Marzo 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28 gennaio 2016

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti.

Prescrizione del medicinale soggetto a diagnosi – PT

Classe A – RRL

Prezzo € 62,34

ST 114