

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sitagliptina Farmoz 100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém malato de sitagliptina, equivalente a 100 mg de sitagliptina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película redondo, convexo de cor bege.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Em doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2, Sitagliptina Farmoz está indicado para melhorar o controlo da glicemia:

Em monoterapia

- Em doentes não controlados de forma adequada pela dieta e o exercício isoladamente e para os quais a administração de metformina é inapropriada devido a contra-indicações ou intolerância.

Em terapêutica oral dupla em associação com

- metformina quando a dieta e o exercício, associados a metformina em monoterapia, não proporcionam um adequado controlo da glicemia.

- uma sulfonilureia quando a dieta e o exercício, associados a uma dose máxima tolerada de sulfonilureia em monoterapia, não proporcionam um adequado controlo da glicemia e quando a metformina é inapropriada devido a contra-indicação ou intolerância.

- um agonista do recetor gama ativado pelo proliferador de peroxissoma (PPAR γ) (i.e. uma tiazolidinediona) quando a utilização do agonista do PPAR γ é apropriada e a dieta e o exercício associados ao agonista do PPAR γ isoladamente não proporcionam um adequado controlo da glicemia.

Em terapêutica oral tripla em associação com

- uma sulfonilureia e metformina quando a dieta e o exercício, associados a uma terapêutica dupla com estes medicamentos, não proporcionam o adequado controlo da glicemia.

- um agonista do PPAR γ e a metformina quando a utilização do agonista do PPAR γ é apropriada e quando a dieta e o exercício, associados a uma terapêutica dupla com estes medicamentos, não proporcionam um adequado controlo da glicemia.

Sitagliptina Farmoz está também indicado como terapêutica adjuvante à insulina (com ou sem metformina) quando a dieta e o exercício, associados a uma dose estável de insulina, não proporcionam um adequado controlo da glicemia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose é de 100 mg de sitagliptina uma vez por dia. Quando é utilizada em associação com a metformina e/ou com um agonista do PPAR γ , a dose da metformina e/ou do agonista do PPAR γ deve ser mantida e Sitagliptina Farmoz deve ser administrado concomitantemente.

Nos casos em que Sitagliptina Farmoz é utilizado em associação com uma sulfonilureia ou com insulina, deve considerar-se a utilização de uma dose mais baixa da sulfonilureia ou da insulina para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4.).

Se for esquecida uma dose de Sitagliptina Farmoz, deverá ser tomada assim que o doente se lembrar. Não se deve tomar uma dose dupla no mesmo dia.

Populações especiais

Compromisso renal

Quando se considerar a utilização de sitagliptina em associação com outro medicamento antidiabético, devem ser verificadas as condições para utilização em doentes com compromisso renal.

Para doentes com compromisso renal ligeiro (Taxa de Filtração Glomerular [TFG] ≥ 60 a < 90 ml/min), não é necessário qualquer ajuste da dose.

Para doentes com compromisso renal moderado (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), não é necessário qualquer ajuste da dose.

Para doentes com compromisso renal moderado (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min), a dose de Sitagliptina Farmoz é 50 mg uma vez por dia.

Para doentes com compromisso renal grave (TFG ≥ 15 a < 30 ml/min) ou com doença renal de fase terminal (TFG < 15 ml/min), incluindo os doentes a necessitar de hemodiálise ou diálise peritoneal, a dose de Sitagliptina Farmoz é de 25 mg uma vez por dia. O tratamento pode ser administrado independentemente do momento da diálise.

Uma vez que existe um ajuste da dosagem com base na função renal, é recomendada a avaliação da função renal antes do início do tratamento com Sitagliptina Farmoz e periodicamente a partir daí.

Compromisso hepático

Não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. A sitagliptina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave e deve ser exercida precaução (ver secção 5.2).

No entanto, como a sitagliptina é eliminada principalmente por via renal, não é expectável que o compromisso hepático grave afete a farmacocinética da sitagliptina.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose baseado na idade.

População pediátrica

A segurança e eficácia de sitagliptina em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Sitagliptina Farmoz pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Sitagliptina Farmoz não deve ser usado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética.

Pancreatite aguda

A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada com o risco de desenvolver pancreatite aguda. Os doentes devem ser informados dos sintomas característicos da pancreatite aguda: dor abdominal grave, persistente. Tem-se observado a resolução da pancreatite após a interrupção da sitagliptina (com ou sem tratamento de suporte), mas foram notificados casos muito raros de pancreatite hemorrágica ou necrosante e/ou morte. Se se suspeitar de pancreatite, Sitagliptina Farmoz e outros medicamentos potencialmente suspeitos devem ser interrompidos; se for confirmada pancreatite aguda, Sitagliptina Farmoz não deve ser reiniciado. Deve ser usada precaução em doentes com história de pancreatite.

Hipoglicemia quando usado em associação com outros medicamentos anti-hiperglicémicos

Nos ensaios clínicos com sitagliptina usada em monoterapia e como parte de uma terapêutica de associação com medicamentos que não provocam, reconhecidamente, hipoglicemia (ou seja, metformina e/ou um agonista do PPAR γ), as taxas de hipoglicemia notificadas com sitagliptina, foram semelhantes às taxas dos doentes a tomar placebo. Foi observada hipoglicemia quando a sitagliptina foi utilizada em associação com insulina ou com uma sulfonilureia. Assim, para reduzir o risco de hipoglicemia, dever-se-á considerar a utilização de uma dose mais baixa da sulfonilureia ou da insulina (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A sitagliptina é excretada por via renal. Para atingir concentrações plasmáticas de sitagliptina

idênticas às dos doentes com função renal normal, são recomendadas doses mais baixas em doentes com TFG < 45 ml/min, assim como em doentes com doença renal de fase terminal a necessitar de hemodiálise ou diálise peritoneal (ver secções 4.2 e 5.2).

Quando se considerar a utilização de sitagliptina em associação com outro medicamento antidiabético, devem ser verificadas as condições para utilização em doentes com compromisso renal.

Reações de hipersensibilidade

Na pós-comercialização foram notificadas reações de hipersensibilidade graves em doentes tratados com sitagliptina. Estas reações incluem anafilaxia, angiedema, e situações cutâneas exfoliativas incluindo síndrome de Stevens-Johnson. O aparecimento destas reações ocorreu nos primeiros 3 meses após o início do tratamento, com algumas notificações após a primeira dose. Se se suspeita de reação de hipersensibilidade, Sitagliptina Farmoz deve ser interrompido. Outras causas potenciais para o acontecimento devem ser avaliadas e um tratamento alternativo para a diabetes deve ser iniciado.

Penfigóide bolhoso

Tem havido notificações de penfigóide bolhoso em doentes a tomar inibidores da DPP-4 incluindo sitagliptina. Se se suspeitar de penfigóide bolhoso, Sitagliptina Farmoz deve ser descontinuado.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos na sitagliptina

Os dados clínicos a seguir descritos sugerem que é baixo o risco de interações clinicamente significativas com medicamentos coadministrados.

Estudos in vitro indicaram que a principal enzima responsável pelo limitado metabolismo da sitagliptina é o CYP3A4, com contribuição do CYP2C8. Em doentes com função renal normal, o metabolismo, incluindo pelo CYP3A4, desempenha apenas um pequeno papel na clearance da sitagliptina. O metabolismo pode desempenhar uma função mais significativa na eliminação da sitagliptina em caso de compromisso renal grave ou doença renal de fase terminal. Por esta razão, é possível que os inibidores potentes do CYP3A4 (i.e., cetoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) possam alterar a farmacocinética da sitagliptina em doentes com compromisso renal grave ou doença renal de fase terminal. Os efeitos dos inibidores potentes do CYP3A4 em caso de compromisso renal não foram avaliados num estudo clínico.

Os estudos in vitro sobre o transporte demonstraram que a sitagliptina é um substrato para a glicoproteína-p e para o transportador aniónico orgânico-3 (OAT3). O transporte da sitagliptina mediado pelo OAT3 foi inibido in vitro pela probenecida, apesar do risco de interações com significado clínico se considerar baixo. A administração concomitante de inibidores do OAT3 não foi avaliada in vivo.

Metformina: A administração concomitante de doses múltiplas de 1.000 mg de metformina duas vezes por dia, com 50 mg de sitagliptina, não alterou significativamente a farmacocinética da sitagliptina em doentes com diabetes tipo 2.

Ciclosporina: Foi realizado um estudo para avaliar o efeito da ciclosporina, um inibidor potente da glicoproteína-p, na farmacocinética da sitagliptina. A administração concomitante de uma dose oral única de 100 mg de sitagliptina e de uma dose oral única de 600 mg de ciclosporina aumentou a AUC e a C_{max} da sitagliptina em, aproximadamente, 29 % e 68 %, respetivamente. Estas alterações na farmacocinética da sitagliptina não foram consideradas clinicamente significativas. A clearance renal da sitagliptina não foi alterada de forma significativa. Logo, não serão de esperar interações significativas com outros inibidores da glicoproteína-p.

Efeitos da sitagliptina noutros medicamentos

Digoxina: A sitagliptina teve um pequeno efeito nas concentrações plasmáticas de digoxina. Após a administração diária de 0,25 mg de digoxina concomitantemente com 100 mg de sitagliptina durante 10 dias, a AUC plasmática da digoxina foi aumentada, em média, em cerca de 11% e a C_{max} plasmática, em média, em cerca de 18%. Não é recomendado qualquer ajuste da dose da digoxina. No entanto, os doentes com risco de toxicidade de digoxina devem ser monitorizados quando sitagliptina e digoxina são administradas concomitantemente.

Os estudos in vitro sugerem que a sitagliptina não inibe nem induz as isoenzimas do CYP450. Nos estudos clínicos, a sitagliptina não alterou de forma significativa a farmacocinética da metformina, gliburida, sinvastatina, rosiglitazona, varfarina ou dos contraceptivos orais, evidenciando in vivo uma baixa propensão para causar interações com substratos do CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 e transportador catiónico orgânico (OCT). A sitagliptina pode ser um fraco inibidor da glicoproteína-p in vivo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de sitagliptina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva com doses elevadas (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Devido à ausência de dados no ser humano, Sitagliptina Farmoz não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a sitagliptina é excretada no leite humano. Os estudos em animais revelaram a excreção de sitagliptina no leite. Sitagliptina Farmoz não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os dados em animais não sugerem um efeito do tratamento com sitagliptina na fertilidade dos machos e das fêmeas. Os dados disponíveis no ser humano são escassos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Sitagliptina Farmoz sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, a conduzir ou a utilizar máquinas deve tomar-se em consideração que foram notificadas tonturas e sonolência.

Além disso, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando Sitagliptina

Farmoz é utilizado em associação com a sulfonilureia ou com a insulina.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram notificadas reações adversas graves, incluindo pancreatite e reações de hipersensibilidade. Foi notificada hipoglicemia em associação com a sulfonilureia (4,7 %-13,8 %) e insulina (9,6 %) (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são indicadas a seguir (Tabela 1) por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Frequência de reações adversas identificadas em estudos clínicos controlados com placebo da sitagliptina em monoterapia e experiência pós-comercialização

Reação adversa	Frequência da reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	
trombocitopenia	Rara
Doenças do sistema imunitário	
reações de hipersensibilidade incluindo respostas anafiláticas ^{*,†}	Frequência desconhecida
Doenças do metabolismo e da nutrição	
hipoglicemia [†]	Frequente
Doenças do sistema nervoso	
cefaleias	Frequente
tonturas	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
doença pulmonar intersticial [*]	Frequência desconhecida
Doenças gastrointestinais	
obstipação	Pouco frequente
vómitos [*]	Frequência desconhecida
pancreatite aguda ^{*,†,‡}	Frequência desconhecida
pancreatite necrosante e hemorrágica fatal e não-fatal ^{*,†}	Frequência desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
prurido [*]	Pouco frequente
angiedema ^{*,†}	Frequência desconhecida
erupção cutânea ^{*,†}	Frequência desconhecida
urticária ^{*,†}	Frequência desconhecida

vasculite cutânea ^{*,†}	Frequência desconhecida
situações cutâneas exfoliativas incluindo síndrome de Stevens-Johnson ^{*,†}	Frequência desconhecida
penfigóide bolhoso [*]	Frequência desconhecida
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
artralgia [*]	Frequência desconhecida
mialgia [*]	Frequência desconhecida
dorsalgia [*]	Frequência desconhecida
artropatia [*]	Frequência desconhecida
Doenças renais e urinárias	
função renal insuficiente [*]	Frequência desconhecida
insuficiência renal aguda [*]	Frequência desconhecida

*Reações adversas que foram identificadas através da vigilância pós-comercialização.

† Ver secção 4.4.

‡ Ver em baixo Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS.

Descrição das reações adversas selecionadas

Adicionalmente às experiências adversas relacionadas com o fármaco descritas acima, experiências adversas notificadas independentemente da relação causal com a medicação e que ocorreram em pelo menos 5% e mais frequentemente em doentes tratados com sitagliptina, incluíram infeções do trato respiratório superior e nasofaringite. Experiências adversas adicionais reportadas independentemente da relação causal com a medicação que ocorreram mais frequentemente em doentes tratados com sitagliptina (não atingindo o nível 5 %, mas que ocorreram com uma incidência superior a > 0,5 % com a sitagliptina do que com o grupo controlo) incluíram osteoartrite e dor nas extremidades.

Algumas reações adversas foram observadas mais frequentemente em estudos de associação de sitagliptina com outros medicamentos antidiabéticos do que em estudos com sitagliptina em monoterapia. Estes incluíram hipoglicemia (muito frequente com a associação de sulfonilureia e metformina), gripe (frequente com insulina (com ou sem metformina)), náuseas e vômitos (frequente com metformina), flatulência (frequente com metformina ou pioglitazona), obstipação (frequente com a associação de sulfonilureia e metformina), edema periférico (frequente com pioglitazona ou com a associação de pioglitazona e metformina), sonolência e diarreia (pouco frequente com a metformina) e boca seca (pouco frequente com insulina (com ou sem metformina)).

Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS

O Ensaio para Avaliar os Resultados Cardiovasculares com Sitagliptina “Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)” incluiu 7.332 doentes num braço que recebeu sitagliptina, 100 mg por dia (ou 50 mg por dia, se os valores iniciais da taxa de filtração glomerular estimada fossem ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73 m²), e 7.339 doentes num braço que recebeu placebo, numa análise por intenção-de-tratar. Ambos os tratamentos foram adicionados ao tratamento convencional utilizado em cada região participante para atingir os valores-alvo de HbA_{1c} e para controlo dos fatores de risco CV. A incidência global dos acontecimentos adversos graves em doentes a receber sitagliptina foi idêntica à dos doentes a receber placebo.

Na análise da população por intenção-de-tratar, entre os doentes a utilizar insulina e/ou uma sulfonilureia no início do tratamento, a incidência de hipoglicemia grave foi de 2,7 % em doentes que receberam sitagliptina e 2,5 % em doentes que receberam placebo; entre os doentes que não estavam a utilizar insulina e/ou uma sulfonilureia inicialmente, a incidência de hipoglicemia grave foi de 1,0 % em doentes que receberam sitagliptina e 0,7 % em doentes que receberam placebo. A incidência dos acontecimentos de pancreatite confirmados por adjudicação foi de 0,3 % em doentes que receberam sitagliptina e 0,2 % em doentes que receberam placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Durante os ensaios clínicos controlados em indivíduos saudáveis, foram administradas doses únicas de sitagliptina até 800 mg. Num estudo com uma dose de 800 mg de sitagliptina foram observados aumentos mínimos do intervalo QTc, os quais não foram considerados relevantes do ponto de vista clínico. Não há experiência com doses acima de 800 mg em estudos clínicos. Em estudos de doses múltiplas de Fase I, não houve reações adversas clínicas relacionadas com a dose observadas com a sitagliptina, quando foram administradas doses até 600 mg por dia durante períodos até 10 dias e de 400 mg por dia durante períodos até 28 dias.

Em caso de sobredosagem, é razoável aplicar as medidas de suporte habituais, por ex., remoção do material não absorvido do trato gastrointestinal, fazer a monitorização clínica (incluindo a realização de um eletrocardiograma) e instituir terapêutica de suporte, se necessário.

A sitagliptina é moderadamente dialisável. Em estudos clínicos, aproximadamente 13,5 % da dose foi removida durante uma sessão de hemodiálise de 3 a 4 horas. Poderá ser considerado o prolongamento da hemodiálise, se clinicamente apropriado. Não se sabe se a sitagliptina é dialisável por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.4.2 Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Insulinas, antidiabéticos e glucagon. Outros antidiabéticos, código ATC: A10BH01.

Mecanismo de ação

A sitagliptina é um membro de uma classe de fármacos anti-hiperglicémicos orais denominados inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). A melhoria do controlo da glicemia observado com este medicamento pode ser mediada através do aumento dos níveis de hormonas incretinas ativas. As hormonas incretinas, incluindo o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o polipeptídeo insulínico dependente da glucose (GIP), são libertadas pelo intestino ao longo do dia e os seus níveis aumentam em resposta a uma refeição. As incretinas fazem parte de um sistema endógeno envolvido na regulação fisiológica da homeostase da glucose. Quando as concentrações de glicemia são normais ou elevadas, o GLP-1 e o GIP aumentam a síntese e libertação de insulina a partir células beta do pâncreas por mecanismos de sinalização intracelular que envolvem o AMP cíclico. O tratamento com GLP-1 ou com inibidores do DPP-4 em modelos animais de diabetes tipo 2 demonstrou melhorar a capacidade de resposta das células beta à glucose e estimular a biossíntese e libertação de insulina. Com níveis de insulina mais elevados, aumenta a utilização de glucose pelos tecidos. Além disso, o GLP-1 diminui a secreção de glucagon a partir das células alfa do pâncreas.

Concentrações mais reduzidas de glucagon, em conjunto com níveis mais elevados de insulina, levam à diminuição da produção de glucose hepática, contribuindo para a diminuição dos níveis de glicemia. Os efeitos do GLP-1 e do GIP são dependentes da glucose pelo que, quando as concentrações de glicemia são baixas, não se observam estimulação da libertação de insulina nem supressão da secreção de glucagon pelo GLP-1. Tanto em relação ao GLP-1 como ao GIP, a estimulação da libertação de insulina aumenta quando os níveis de glucose se elevam acima das concentrações normais. Além disso, o GLP-1 não compromete a resposta normal do glucagon à hipoglicemia. A atividade do GLP-1 e do GIP é limitada pela enzima DPP-4, que hidrolisa rapidamente as hormonas incretinas para produzir produtos inativos. A sitagliptina evita a hidrólise das hormonas incretinas pelo DPP-4, aumentando assim as concentrações plasmáticas das formas ativas de GLP-1 e de GIP. Através do aumento dos níveis de incretina ativa, a sitagliptina aumenta a libertação de insulina e diminui os níveis de glucagon de modo dependente da glucose. Nos doentes com diabetes tipo 2 com hiperglicemia, estas alterações nos níveis de insulina e de glucagon levam a uma diminuição da hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) e diminuem as concentrações de glucose em jejum e pós-prandial. O mecanismo dependente da glucose da sitagliptina difere do mecanismo das sulfonilureias, que aumentam a secreção da insulina mesmo quando os níveis de glucose são baixos, podendo provocar hipoglicemia em doentes com diabetes tipo 2 e em indivíduos

saudáveis. A sitagliptina é um inibidor potente e altamente específico da enzima DPP-4 e não inibe as enzimas aparentadas, DPP-8 ou DPP-9 em concentrações terapêuticas.

Num estudo de dois dias em indivíduos saudáveis, a sitagliptina isoladamente aumentou as concentrações do GLP-1 ativo, enquanto a metformina isoladamente aumentou as concentrações do GLP-1 total e ativo de igual forma. A administração concomitante de sitagliptina e metformina teve um efeito aditivo nas concentrações do GLP-1 ativo. A sitagliptina, mas não a metformina, aumentou as concentrações do GIP ativo.

Eficácia e segurança clínicas

No global, a sitagliptina melhorou o controlo da glicemia quando administrada em monoterapia ou num tratamento de associação (ver Tabela 2).

Realizaram-se dois estudos para avaliar a eficácia e segurança da monoterapia com sitagliptina. O tratamento com 100 mg de sitagliptina uma vez por dia em monoterapia proporcionou melhorias significativas nos níveis da HbA_{1c}, da glucose plasmática em jejum (GPJ) e da glucose pós-prandial às 2 horas (PPG 2 horas), em comparação com o placebo nos dois estudos, respetivamente com a duração de 18 e 24 semanas. Foi observada uma melhoria dos marcadores substitutos da função das células beta, incluindo o HOMA- β (Avaliação do modelo homeostático - β), o rácio entre proinsulina e insulina e as determinações da capacidade de resposta das células beta através do "teste de tolerância após refeições padrão frequentes". A incidência observada de hipoglicemia em doentes tratados com sitagliptina foi semelhante à do placebo. O peso corporal não aumentou em relação ao valor inicial com a terapêutica com sitagliptina em qualquer um dos estudos, em comparação com uma pequena redução registada em doentes aos quais foi administrado placebo.

A sitagliptina 100 mg uma vez por dia proporcionou melhorias significativas dos níveis de glicemia em comparação com o placebo nos dois estudos de 24 semanas em que a sitagliptina foi utilizada como terapêutica adjuvante, respetivamente, em associação com metformina e em associação com pioglitazona. A alteração do peso corporal em relação ao valor inicial foi semelhante nos doentes tratados com sitagliptina em comparação com o placebo. Nestes estudos, foi referida uma incidência de hipoglicemia semelhante nos doentes tratados com sitagliptina ou com placebo.

Foi desenhado um estudo controlado com placebo, com a duração de 24 semanas, para avaliar a eficácia e segurança da sitagliptina (100 mg uma vez por dia) adicionada a glimepirida em monoterapia ou a glimepirida em associação com metformina. A adição de sitagliptina a glimepirida em monoterapia ou a glimepirida e metformina proporcionou melhorias significativas nos níveis da glicemia. Nos doentes tratados com sitagliptina registou-se um discreto aumento do peso corporal em comparação com os que receberam placebo.

Foi desenhado um estudo controlado com placebo, com a duração de 26 semanas, para avaliar a eficácia e segurança da sitagliptina (100 mg uma vez por dia) adicionada à associação de pioglitazona e metformina. A adição de sitagliptina à pioglitazona e

metformina proporcionou melhorias significativas nos parâmetros glicémicos. A variação do peso relativamente aos valores iniciais foi idêntica para os doentes tratados com sitagliptina comparativamente ao placebo. A incidência de hipoglicemia foi também semelhante em doentes tratados com sitagliptina ou placebo.

Um estudo, controlado com placebo, com a duração de 24 semanas, foi desenhado para avaliar a eficácia e segurança da sitagliptina (100 mg uma vez por dia) adicionada à insulina (numa dose estável durante pelo menos 10 semanas) com ou sem metformina (pelo menos 1.500 mg). Em doentes a utilizar insulina pré-misturada a dose média diária foi de 70,9 U/dia. Em doentes a usar insulina não pré-misturada (de ação intermédia ou lenta), a dose média diária foi de 44,3 U/dia. A adição de sitagliptina à insulina resultou em melhorias significativas nos parâmetros glicémicos. Não houve alteração significativa no peso corporal em ambos os grupos em relação aos valores iniciais.

Num estudo fatorial, controlado com placebo, com a duração de 24 semanas, de uma terapêutica inicial, a sitagliptina 50 mg duas vezes por dia em associação com a metformina (500 mg ou 1.000 mg duas vezes por dia) proporcionou melhoria significativa dos níveis de glicemia em comparação com qualquer um dos fármacos em monoterapia. A redução do peso corporal registada com a associação de sitagliptina e metformina foi semelhante à observada com metformina isoladamente ou com placebo; não se registou qualquer alteração em relação ao valor inicial nos doentes tratados com sitagliptina em monoterapia. A incidência de hipoglicemia foi semelhante em todos os grupos de tratamento.

Tabela 2: resultados da HbA_{1c} nos estudos controlados com placebo em monoterapia e com terapêutica combinada*

Estudo	Valor Basal Médio da HbA _{1c} (%)	Varição Média em relação aos valores basais da HbA _{1c} (%) [†]	Varição Média corrigida com Placebo da HbA _{1c} (%) [†] (IC 95%)
Estudos em monoterapia			
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia [§] (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8; -0,4)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia [□] (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0; -0,6)
Estudos com Terapêutica Combinada			
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com metformina [□]	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8; -0,5)

Estudo	Valor Basal Médio da HbA _{1c} (%)	Varição Média em relação aos valores basais da HbA _{1c} (%) [†]	Varição Média corrigida com Placebo da HbA _{1c} (%) [†] (IC 95%)
(N=453)			
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com pioglitazona [□] (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com glimepirida [□] (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8; -0,3)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com glimepirida + metformina [□] (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com pioglitazona + metformina [#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0; -0,5)
Terapêutica Inicial (duas vezes ao dia) [□] : Sitagliptina 50 mg + metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8; -1,3)
Terapêutica Inicial (duas vezes ao dia) [□] : Sitagliptina 50 mg + metformina 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3; -1,8)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com insulina (+/- metformina) [□] (N=305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 ^{‡,¶} (-0,7; -0,4)

* População Tratada Todos os Doentes (uma análise por intenção-de-tratar).

[†] Médias dos mínimos quadrados ajustadas para a situação da terapêutica anti-hiperglicémica anterior e valor basal

‡ p<0,001 em comparação com placebo ou com placebo + tratamento combinado.

§ (%) da HbA_{1c} na semana 18.

□ (%) da HbA_{1c} na semana 24.

(%) da HbA_{1c} na semana 26.

¶ Médias dos mínimos quadrados ajustadas para utilização da metformina na Visita 1 (sim/não), utilização da insulina na Visita 1 (pré-misturada vs. não pré-misturada [de ação intermédia ou ação lenta]) e valor inicial. Tratamento por estrato (utilização de metformina e insulina) de interação quando não significativas (p>0,10).

Um estudo controlado por ativo (metformina), com duração de 24 semanas, foi desenhado para avaliar a eficácia e a segurança da administração de 100 mg de sitagliptina uma vez ao dia (N=528), em comparação com a administração de metformina (N=522). Este estudo envolveu doentes com controlo glicémico inadequado, a fazerem dieta e exercício físico, e que não estavam sob terapêutica anti-hiperglicémica (sem terapêutica há, pelo menos, 4 meses). A dose média de metformina foi de, aproximadamente, 1.900 mg por dia. A redução da HbA_{1c} desde os valores iniciais de 7,2 % foi de -0,43 % para a sitagliptina e de -0,57 % para a metformina (por Análise de Protocolo). Nos doentes tratados com sitagliptina, a incidência global de reações adversas gastrointestinais relacionadas com o fármaco foi de 2,7 % comparativamente com 12,6 % nos doentes tratados com metformina. A incidência de hipoglicemia não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento (sitagliptina, 1,3 %; metformina, 1,9 %). Em ambos os grupos observou-se uma redução do peso corporal comparativamente aos valores iniciais (sitagliptina, -0,6 Kg; metformina -1,9 Kg).

Num estudo que comparou a eficácia e segurança da adição de sitagliptina 100 mg uma vez por dia ou de glipizida (uma sulfonilureia) em doentes com controlo inadequado da glicemia em tratamento com metformina em monoterapia, a sitagliptina foi semelhante à glipizida na redução da HbA_{1c}. A dose média de glipizida usada no grupo comparador foi de 10 mg por dia com, aproximadamente, 40 % dos doentes a necessitar de uma dose de glipizida ≤ 5 mg/dia ao longo do estudo. No entanto, houve mais descontinuações no grupo da sitagliptina devido a falta de eficácia, do que no grupo da glipizida. Os doentes tratados com sitagliptina apresentaram uma diminuição média do peso corporal, significativa em relação ao valor inicial, em comparação com os doentes tratados com glipizida que apresentaram um ganho de peso significativo (-1,5 vs +1,1 Kg). Neste estudo, o rácio entre proinsulina e insulina, um marcador da eficiência da síntese e libertação de insulina, melhorou com o tratamento com sitagliptina e deteriorou-se com o tratamento com glipizida. A incidência de hipoglicemia no grupo de sitagliptina (4,9 %) foi significativamente mais baixa do que a do grupo da glipizida (32,0 %).

Um estudo com a duração de 24 semanas, controlado por placebo, que envolveu 660 doentes foi desenhado para avaliar a segurança e a eficácia poupadora de insulina da sitagliptina (100 mg por dia) adicionada à insulina glargina, com ou sem metformina (pelo menos 1.500 mg) durante a intensificação da terapêutica com insulina. O valor inicial de HbA_{1c} foi de 8,74 % e o valor inicial da dose de insulina foi de 37 UI/dia. Os doentes foram instruídos para titular a sua dose de insulina glargina com base nos valores da glucose em jejum obtidos nas tiras de teste. Na Semana 24, o aumento na dose diária da insulina foi de 19 UI/dia em doentes tratados com sitagliptina e 24 UI/dia em doentes

tratados com placebo. A redução na HbA_{1c} para doentes tratados com sitagliptina e insulina (com ou sem metformina) foi de -1,31 % em comparação com -0,87 % para doentes tratados com placebo e insulina (com ou sem metformina), uma diferença de -0,45 % [95 % IC: -0,60; -0,29]. A incidência de hipoglicemia foi de 25,2 % para doentes tratados com sitagliptina e insulina (com ou sem metformina) e de 36,8 % para doentes tratados com placebo e insulina (com ou sem metformina). A diferença foi devida essencialmente a uma maior percentagem de doentes no grupo do placebo que experimentou 3 ou mais episódios de hipoglicemia (9,4 vs. 19,1 %). Não houve diferença na incidência de hipoglicemia grave.

Foi realizado um estudo em doentes com compromisso renal moderado a grave que comparou a sitagliptina a 25 mg ou 50 mg, uma vez por dia, com a glipizida 2,5 a 20 mg/dia. Este estudo incluiu 423 doentes com compromisso renal crónico (taxa de filtração glomerular estimada < 50 ml/min). Após 54 semanas, a redução média na HbA_{1c} a partir dos valores iniciais foi de -0,76 % com a sitagliptina e -0,64 % com a glipizida (Análise Por Protocolo). Neste estudo, o perfil de eficácia e segurança da sitagliptina a 25 mg ou 50 mg, uma vez por dia, foi geralmente idêntico ao observado nos outros estudos em monoterapia em doentes com função renal normal. A incidência de hipoglicemia no grupo da sitagliptina (6,2 %) foi significativamente inferior à observada no grupo da glipizida (17,0 %). Houve também uma diferença significativa entre os grupos relativamente à alteração do peso corporal a partir dos valores iniciais (sitagliptina -0,6 Kg; glipizida +1,2 Kg).

Foi realizado outro estudo que comparou a sitagliptina a 25 mg, uma vez por dia, com a glipizida 2,5 a 20 mg/dia, em 129 doentes com doença renal de fase terminal em diálise. Após 54 semanas, a diminuição média da HbA_{1c} a partir dos valores iniciais foi de -0,72 % com a sitagliptina e -0,87 % com a glipizida. Neste estudo, o perfil de eficácia e segurança da sitagliptina a 25 mg, uma vez por dia, foi geralmente idêntico ao observado nos outros estudos em monoterapia em doentes com função renal normal. A incidência de hipoglicemia não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento (sitagliptina 6,3 %; glipizida 10,8 %).

Num outro estudo realizado em 91 doentes com diabetes tipo 2 e compromisso renal crónico (clearance da creatinina < 50 ml/min), a segurança e tolerabilidade do tratamento com sitagliptina a 25 mg ou 50 mg, uma vez por dia, foram geralmente idênticas ao placebo. Para além disso, após

12 semanas, as reduções médias da HbA_{1c} (sitagliptina -0,59 %; placebo -0,18 %) e GPJ (sitagliptina - 25,5 mg/dl; placebo -3,0 mg/dl) foram geralmente idênticas às observadas nos estudos em monoterapia em doentes com função renal normal (ver secção 5.2).

O TECOS foi um estudo aleatorizado, realizado em 14.671 doentes (incluídos na análise da população por intenção-de-tratar) com valores de HbA_{1c} ≥ 6,5 a 8,0 % e doença cardiovascular (CV) estabelecida, em que 7.332 receberam 100 mg de sitagliptina diariamente (ou 50 mg diariamente, se os valores iniciais da taxa de filtração glomerular estimada fossem ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73 m²) e 7.339 receberam placebo adicionalmente

ao tratamento convencional utilizado em cada região participante para atingir os valores-alvo de HbA_{1c} e para controlo dos fatores de risco CV. Doentes com taxa de filtração glomerular estimada < 30 ml/min/1,73 m² não foram incluídos neste estudo. A população em estudo incluiu 2.004 doentes com idade ≥ 75 anos e 3.324 doentes com compromisso renal (taxa de filtração glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m²).

Durante o decurso do estudo, a diferença média global estimada (desvio padrão) na HbA_{1c} entre a sitagliptina e o grupo placebo foi de 0,29 % (0,01), 95 % IC (-0,32; -0,27); p < 0,001.

O parâmetro de avaliação final cardiovascular primário foi um composto da primeira ocorrência de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou internamento por angina instável. Os parâmetros de avaliação final cardiovasculares secundários incluíram a primeira ocorrência de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal; primeira ocorrência dos componentes individuais do composto primário; mortalidade por qualquer causa; e internamentos por insuficiência cardíaca congestiva.

Após um acompanhamento mediano de 3 anos, sitagliptina, quando adicionado ao tratamento convencional, não aumentou o risco de acontecimentos adversos cardiovasculares major ou o risco de internamento por insuficiência cardíaca em comparação com o tratamento convencional sem sitagliptina, em doentes com diabetes tipo 2 (Tabela 3).

Tabela 3. Taxas dos Resultados Cardiovasculares Compostos e Resultados Secundários Principais

	Sitagliptina 100 mg		Placebo		Taxa de Risco (95% IC)	Valor-p [†]
	N (%)	Taxa de incidência por 100 doentes-anos*	N (%)	Taxa de incidência por 100 doentes - anos*		
Análise da População por Intenção-de-Tratar						
Número de doentes	7.332		7.339			
Parâmetro de Avaliação final Primário Composto (morte cardiovascular, enfarte do						

	Sitagliptina 100 mg		Placebo		Taxa de Risco (95% IC)	Valor-p [†]
	N (%)	Taxa de incidência por 100 doentes-anos*	N (%)	Taxa de incidência por 100 doentes-anos*		
miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, ou internamento por angina instável)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Parâmetro de Avaliação final Secundário Composto (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Resultados Secundários						
Morte cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Enfarte do miocárdio (fatal e não fatal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
AVC (fatal e não fatal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Internamento por angina instável	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Mortalidade por qualquer causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Internamento por insuficiência cardíaca congestiva ‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* A taxa de incidência por 100 doentes-anos é calculada como $100 \times$ (número total de doentes com n.º de acontecimentos ≥ 1 durante o período elegível de exposição pelo seguimento do total doentes-anos).

† Com base num modelo Cox estratificado por região. Para o parâmetro de avaliação final composto os valores-p

correspondem a um teste de não-inferioridade, pretendendo demonstrar que a taxa de risco é inferior a 1,3. Para todos os outros parâmetros de avaliação final os valores-p correspondem a um teste de diferenças entre as taxas de risco

‡ A análise dos internamentos por insuficiência cardíaca foi ajustada para antecedentes de insuficiência cardíaca basal.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com sitagliptina em um ou mais sub-grupos da população pediátrica na diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração de uma dose oral de 100 mg a indivíduos saudáveis, a sitagliptina foi rapidamente absorvida, com os picos de concentrações plasmáticas (mediana do T_{max}) a ocorrerem entre 1 a 4 horas após a administração, a AUC plasmática média da sitagliptina foi de 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, a C_{max} foi de 950 nM. A biodisponibilidade absoluta da sitagliptina é, aproximadamente, 87 %. Uma vez que a administração concomitante de uma refeição rica em gorduras com sitagliptina não teve qualquer efeito na farmacocinética, Sitagliptina Farmoz pode ser administrado com ou sem alimentos.

A AUC plasmática da sitagliptina aumentou proporcionalmente à dose. Não foi estabelecida proporcionalidade com a dose para a C_{max} e para a C_{24h} (C_{max} moderadamente superior ao valor proporcional à dose, e C_{24h} moderadamente inferior ao valor proporcional à dose).

Distribuição

O volume médio de distribuição no estado estacionário após a administração de uma dose intravenosa única de 100 mg de sitagliptina a indivíduos saudáveis é, aproximadamente, 198 litros. A fração de sitagliptina que se liga de modo reversível às proteínas plasmáticas é baixa (38 %).

Biotransformação

A sitagliptina é primariamente eliminada inalterada na urina e o metabolismo é uma via de menor importância. Aproximadamente 79 % da sitagliptina é excretada inalterada na urina.

Após a administração de uma dose oral de sitagliptina [^{14}C], aproximadamente 16 % da radioatividade foi excretada como metabolitos de sitagliptina. Seis metabolitos foram detetados em níveis residuais e não se prevê que contribuam para a atividade inibidora

plasmática do DPP-4 pela sitagliptina. Os estudos in vitro indicaram que a principal enzima responsável pelo limitado metabolismo da sitagliptina foi o CYP3A4, com contribuição do CYP2C8.

Os dados in vitro demonstraram que a sitagliptina não é um inibidor das isoenzimas CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6, e que não é um indutor do CYP3A4 e do CYP1A2.

Eliminação

Após a administração oral de uma dose de sitagliptina [^{14}C] a indivíduos saudáveis, aproximadamente 100% da radioatividade administrada foi eliminada nas fezes (13%) ou na urina (87%) no prazo de uma semana após a administração. A semivida terminal ($t_{1/2}$) aparente após a administração de uma dose oral de 100 mg de sitagliptina foi, aproximadamente, 12,4 horas. A acumulação de sitagliptina é mínima com doses múltiplas. A clearance renal foi, aproximadamente, 350 ml/min.

A eliminação da sitagliptina ocorre primariamente por excreção renal e envolve secreção tubular ativa. A sitagliptina é um substrato do transportador-3 aniônico orgânico humano (hOAT-3), que pode estar envolvido na eliminação renal da sitagliptina. Não foi estabelecida a relevância clínica do hOAT-3 no transporte da sitagliptina. A sitagliptina também é um substrato da glicoproteína-p, que pode estar também envolvida na mediação da eliminação renal de sitagliptina. No entanto, a ciclosporina, um inibidor da glicoproteína-p, não reduziu a clearance renal da sitagliptina. A sitagliptina não é um substrato para os transportadores OCT2, OAT1 ou PEPT1/2. In vitro, a sitagliptina não inibiu o transporte mediado pelo OAT3 ($\text{IC}_{50}=160 \mu\text{M}$) ou pela glicoproteína-p (até $250 \mu\text{M}$) em concentrações plasmáticas relevantes a nível terapêutico. Num estudo clínico, a sitagliptina teve um pequeno efeito nas concentrações plasmáticas de digoxina, indicando que a sitagliptina pode ser um fraco inibidor da glicoproteína-p.

Características dos doentes

O perfil farmacocinético da sitagliptina foi geralmente semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com diabetes tipo 2.

Compromisso renal

Foi realizado um estudo aberto, com dose única, para avaliar a farmacocinética de uma dose reduzida de sitagliptina (50 mg) em doentes com vários graus de compromisso renal crónico, em comparação com indivíduos controlo saudáveis normais. O estudo incluiu doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, assim como doentes com doença renal terminal submetidos a hemodiálise.

Adicionalmente, os efeitos do compromisso renal na farmacocinética da sitagliptina em doentes com diabetes tipo 2 e compromisso renal ligeiro, moderado e grave (incluindo doença renal terminal) foram avaliados utilizando uma análise farmacocinética da população.

Em comparação com os indivíduos de controlo saudáveis, a AUC plasmática da

sitagliptina aumentou cerca de 1,2 vezes e 1,6 vezes em doentes com compromisso renal ligeiro (TFG \geq 60 a $<$ 90 ml/min) e doentes com compromisso renal moderado (TFG \geq 45 a $<$ 60 ml/min), respetivamente. Uma vez que, aumentos desta magnitude não são clinicamente relevantes, não é necessário ajuste posológico nestes doentes.

A AUC plasmática da sitagliptina aumentou cerca de 2 vezes em doentes com compromisso renal moderado (TFG \geq 30 a $<$ 45 ml/min), e cerca de 4 vezes em doentes com compromisso renal grave (TFG $<$ 30 ml/min), incluindo doentes com doença renal de fase terminal, submetidos a hemodiálise. A sitagliptina foi moderadamente removida por hemodiálise (13,5% durante uma sessão de hemodiálise de 3 a 4 horas, iniciada 4 horas após a administração). Para atingir concentrações plasmáticas de sitagliptina idênticas às dos doentes com função renal normal, são recomendadas doses mais baixas em doentes com compromisso renal moderado e grave, assim como em doentes com TFG $<$ 45 ml/min (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose de sitagliptina em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (pontuação \leq 9 na escala de Child-Pugh). Não existe experiência clínica em doentes com compromisso hepático grave (pontuação $>$ 9 na escala de Child-Pugh). Contudo, dado que a sitagliptina é principalmente eliminada por via renal, não se prevê que o compromisso hepático grave afete a farmacocinética da sitagliptina.

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em função da idade. A idade não teve um impacto clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina com base na análise farmacocinética da população a partir dos dados de Fase I e Fase II. Os idosos (65 a 80 anos) apresentaram concentrações plasmáticas de sitagliptina, aproximadamente, 19 % superiores às dos indivíduos mais novos.

Pediatria

Não foram realizados estudos com sitagliptina em doentes pediátricos.

Outras características dos doentes

Não é necessário qualquer ajuste da dose em função do sexo, raça ou IMC (índice de massa corporal). Estas características não tiveram efeito clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina com base numa análise composta dos dados farmacocinéticos de Fase I e numa análise farmacocinética da população a partir dos dados de Fase I e Fase II.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram observadas toxicidade renal e hepática em roedores com valores de exposição sistémica

58 vezes superiores ao nível de exposição humana, tendo-se verificado que o nível de

exposição sem efeito é 19 vezes superior ao nível de exposição humana. Foram observadas anomalias nos dentes incisivos de ratos com níveis de exposição 67 vezes superiores ao nível de exposição clínico; o nível de exposição sem este efeito foi 58 vezes superior, com base num estudo em ratos com duração de 14 semanas. Desconhece-se a relevância destas observações para os seres humanos. Foram observados em cães sinais físicos transitórios relacionados com o tratamento, alguns dos quais sugerem toxicidade neural, tais como respiração de boca aberta, salivação, emese espumosa branca, ataxia, tremores, atividade diminuída e/ou postura arqueada, com níveis de exposição aproximadamente 23 vezes superiores ao nível de exposição clínico. Além disso, a análise histológica revelou degeneração muito ligeira a ligeira do músculo esquelético em doses que resultaram em níveis de exposição sistémica, aproximadamente, 23 vezes superiores ao nível de exposição humano. Para estas observações, o nível de exposição sem efeito foi 6 vezes superior ao nível de exposição clínico.

A sitagliptina não demonstrou ser genotóxica em estudos pré-clínicos. A sitagliptina não foi carcinogénica em ratinhos. Nos ratos registou-se uma maior incidência de adenomas e carcinomas hepáticos com níveis de exposição sistémica 58 vezes superiores ao nível de exposição humano. Uma vez que a hepatotoxicidade revelou estar correlacionada com a indução de neoplasia hepática em ratos, este aumento da incidência de tumores hepáticos em ratos foi provavelmente secundária a toxicidade hepática crónica com esta dose elevada. Devido à elevada margem de segurança (19 vezes para este nível sem efeito), estas alterações neoplásicas não são consideradas relevantes para os seres humanos.

Não foram observados efeitos adversos na fertilidade em ratos macho e fêmea aos quais se administrou sitagliptina antes e no período de acasalamento.

A sitagliptina não demonstrou quaisquer efeitos adversos num estudo de desenvolvimento pré/pós-natal em ratos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva revelaram um ligeiro aumento da incidência relacionada com o tratamento de malformações das costelas fetais (costelas ausentes, hipoplásicas e onduladas) nas crias de ratos com níveis de exposição sistémica mais de 29 vezes superiores aos níveis de exposição em humanos. Foi observada toxicidade materna nos coelhos com níveis de exposição mais de 29 vezes superiores aos níveis de exposição em humanos. Devido às elevadas margens de segurança, estas observações não sugerem um risco relevante para a reprodução humana. A sitagliptina é secretada em quantidades consideráveis no leite de ratos lactantes (rácio leite/plasma: 4:1).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina

Hidrogenofosfato de cálcio anidro

Croscarmelose sódica
Fumarato sódico de estearilo
Eestearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado
Macrogol
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters opacos de PVC/PE/PVDC-Alu.

Embalagens de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

APROVADO EM 30-09-2022 INFARMED

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO