

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tesavel 25 mg comprimate filmate
Tesavel 50 mg comprimate filmate
Tesavel 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tesavel 25 mg comprimate filmate

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

Tesavel 50 mg comprimate filmate

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

Tesavel 100 mg comprimate filmate

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Tesavel 25 mg comprimate filmate

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

Tesavel 50 mg comprimate filmate

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

Tesavel 100 mg comprimate filmate

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

sub formă de monoterapie:

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

sub formă de terapie orală dublă în asociere cu:

- metformin, când dieta și exercițiul fizic plus metforminul în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.
- o sulfoniluree, când dieta și exercițiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat și când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

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

sub formă de terapie orală triplă în asociere cu:

- o sulfoniluree și metformin, când dieta și exercițiul fizic plus terapia dublă cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.
- un agonist PPAR γ și metformin, când utilizarea unui agonist PPAR γ este corespunzătoare și când dieta și exercițiul fizic plus terapia dublă cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.

Tesavel este indicat, de asemenea, sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta și exercițiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza este de sitagliptin 100 mg o dată pe zi. În cazul administrării în asociere cu metformin și/sau un agonist PPAR γ , doza de metformin și/sau de agonist PPAR γ trebuie menținută, iar Tesavel trebuie administrat concomitent.

În cazul în care Tesavel este administrat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree sau de insulină, pentru a diminua riscul hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

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

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență renală

Atunci când se are în vedere utilizarea de sitagliptin în asociere cu un alt medicament antidiabetic, trebuie verificate condițiile de utilizare a acestuia la pacienții cu insuficiență renală.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară [RFG] ≥ 60 până la < 90 ml/minut).

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

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

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG ≥ 15 până la < 30 ml/minut) sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST) (RFG < 15 ml/minut), inclusiv acei pacienți care necesită hemodializă sau dializă peritoneală, doza de Tesavel este de 25 mg, o dată pe zi. Tratamentul poate fi administrat indiferent de momentul dializei.

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

Insuficiență hepatică

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

Cu toate acestea, deoarece sitagliptin este eliminat în principal pe cale renală, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică severă să afecteze farmacocinetica sitagliptin.

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Tesavel se poate administra cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Tesavel nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatita acută

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

Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu alte medicamente antihiperglicemice

În studiile clinice în care s-a administrat Tesavel în monoterapie și în cadrul tratamentului asociat cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin și/sau un agonist PPAR γ), frecvențele de apariție a hipoglicemiei raportate pentru sitagliptin au fost similare cu cele raportate la pacienții la care s-a administrat placebo. A fost observată apariția hipoglicemiei la utilizarea de sitagliptin în asociere cu insulină sau cu o sulfoniluree. De aceea, pentru a diminua riscul hipoglicemiei trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree sau de insulină (vezi pct. 4.2).

Insuficiența renală

Sitagliptin este excretat pe cale renală. Pentru a atinge concentrații plasmatice ale sitagliptin similare celor ale pacienților cu funcție renală normală, sunt recomandate doze mai mici la pacienții cu RFG < 45 ml/minut, precum și la pacienții cu BRST necesitând hemodializă sau dializă peritoneală (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Atunci când se are în vedere utilizarea de sitagliptin în asociere cu un alt medicament antidiabetic, trebuie verificate condițiile de utilizare a acestuia la pacienții cu insuficiență renală.

Reacții de hipersensibilitate

După punerea pe piață, la pacienții tratați cu sitagliptin au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave. Aceste reacții includ anafilaxie, edem angioneurotic și afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson. Debutul acestor reacții a avut loc în primele 3 luni după inițierea tratamentului, unele raportări înregistrându-se după prima doză. În cazul în care este suspectată o

reacție de hipersensibilitate, tratamentul cu Tesavel trebuie întrerupt. Alte cauze posibile ale evenimentului trebuie analizate și trebuie inițiat un tratament alternativ pentru diabetul zaharat.

Pemfigoid bulos

După punerea pe piață, la pacienții cărora li s-au administrat inhibitori DPP-4 inclusiv sitagliptin, au existat raportări privind apariția pemfigoidului bulos. În cazul în care este suspectată apariția pemfigoidului bulos, administrarea Tesavel trebuie întreruptă.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra sitagliptin

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

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

Studiile *in vitro* privind transportul au arătat că sitagliptin este un substrat al glicoproteinei-p și al transportorului-3 al anionului organic (OAT3). Transportul de sitagliptin mediat de OAT3 a fost inhibat *in vitro* de către probenecid, deși riscul interacțiunilor semnificative clinic este considerat a fi mic. Administrarea concomitentă de inhibitori OAT3 nu a fost evaluată *in vivo*.

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

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

Efectele sitagliptin asupra altor medicamente

Digoxină: Sitagliptin a avut un efect mic asupra concentrațiilor plasmatice de digoxină. După administrarea zilnică a 0,25 mg digoxină concomitent cu 100 mg de sitagliptin zilnic, timp de 10 zile, ASC plasmatic al digoxinei a crescut în medie cu 11 %, iar C_{max} plasmatică în medie cu 18 %. Nu se recomandă ajustarea dozei de digoxină. Cu toate acestea, pacienții cu risc de toxicitate digoxinică trebuie monitorizați atunci când sitagliptinul și digoxina sunt administrate concomitent.

Datele sugerează că *in vitro*, sitagliptin nu inhibă, nici nu induce izoenzimele CYP450. În studii clinice, sitagliptin nu a influențat semnificativ farmacocinetica metforminului, gliburidei, simvastatinei, rosiglitazonei, warfarinei sau a contraceptivelor orale, furnizând dovezi *in vivo* ale unei capacități reduse de interacțiune cu substraturi ale CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 și transportorului cationic organic (*organic cationic transporter* - OCT). Sitagliptin poate fi un inhibitor slab al glicoproteinei-p *in vivo*.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea sitagliptin la femeile gravide. Studiile la animale au indicat toxicitate reproductivă la doze mari (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Datorită lipsei datelor la om, Tesavel nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sitagliptin este excretat în laptele uman. Studiile la animale au indicat excreția sitagliptin în laptele matern. Tesavel nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Datele la animale nu sugerează un efect al tratamentului cu sitagliptin asupra fertilității masculine și feminine. Nu există date disponibile la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tesavel nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, atunci când conduceți vehicule și folosiți utilaje trebuie avut în vedere că au fost raportate amețea și somnolență.

În plus, pacienții trebuie atenționați asupra riscului de hipoglicemie atunci când Tesavel este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Au fost raportate reacții adverse grave, incluzând pancreatită și reacții de hipersensibilitate. Hipoglicemia a fost raportată la utilizarea în asociere cu sulfoniluree (4,7 % - 13,8 %) și insulină (9,6 %) (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos (Tabelul 1) pe aparate, organe și sisteme și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 1. Frecvența reacțiilor adverse observată în cadrul studiilor clinice controlate cu placebo și în experiența după punerea pe piață pentru sitagliptin în monoterapie

Reacție adversă	Frecvența reacției adverse
Tulburări hematologice și limfatice	
trombocitopenie	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar	
reacții de hipersensibilitate, incluzând răspunsuri anafilactice ^{*,†}	Frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	
hipoglicemie [†]	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	
cefalee	Frecvente
amețeli	Mai puțin frecvente

Reacție adversă	Frecvența reacției adverse
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
boală pulmonară interstițială*	Frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	
constipație	Mai puțin frecvente
vărsături*	Frecvență necunoscută
pancreatită acută *,†,‡	Frecvență necunoscută
pancreatită hemoragică și necrotică letală și non letală*,†	Frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
prurit*	Mai puțin frecvente
angioedem*,†	Frecvență necunoscută
erupție cutanată tranzitorie*,†	Frecvență necunoscută
urticarie*,†	Frecvență necunoscută
vasculită cutanată*,†	Frecvență necunoscută
afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens Johnson*,†	Frecvență necunoscută
pemfigoid bulos*	Frecvență necunoscută
Tulburări musculo scheletice și ale țesutului conjunctiv	
artralgie*	Frecvență necunoscută
mialgie*	Frecvență necunoscută
dorsalgie*	Frecvență necunoscută
artropatie*	Frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	
insuficiență renală*	Frecvență necunoscută
insuficiență renală acută*	Frecvență necunoscută

*Reacțiile adverse au fost observate prin supravegherea după punerea pe piață.

†Vezi pct. 4.4.

‡Vezi mai jos studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară.

Descrierea reacțiilor adverse suspectate

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

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

Copii și adolescenți

În studiile clinice cu sitagliptin efectuate la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani, cu diabet zaharat de tip 2, profilul reacțiilor adverse a fost comparabil cu cel observat la adulți.

Studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară

Studiul care evaluează efectele cardiovasculare în urma administrării sitagliptin (TECOS) a inclus 7332 pacienți cărora li s-a administrat sitagliptin, 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a RFCe a fost ≥ 30 și < 50 ml/minut/1,73 m²), și 7339 pacienți tratați cu placebo din populația în intenție de tratament. Ambele tratamente au fost adăugate la schema terapeutică obișnuită care urmărește standardele regionale pentru valorile HbA_{1c} și factorii de risc CV. Incidența globală a evenimentelor adverse grave la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin a fost similară cu cea în cazul pacienților care au utilizat placebo.

În populația în intenție de tratament, printre pacienții care utilizau insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 2,7% la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin și 2,5% la pacienții cărora li s-a administrat placebo; printre pacienții care nu au utilizat insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 1% la pacienții tratați cu sitagliptin și 0,7% la pacienții tratați cu placebo. Incidența evenimentelor confirmate de apariție a pancreatitei a fost de 0,3% la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin și 0,2% la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studii clinice controlate, cu subiecți sănătoși, au fost administrate doze unice de până la 800 mg sitagliptin. În unul dintre studii au fost observate, la o doză de 800 mg sitagliptin, creșteri minime ale QTc, care nu au fost considerate relevante clinic. În studiile clinice nu există experiență cu doze mai mari de 800 mg. În studii clinice de Fază 1 cu administrare de doze repetate, la administrarea sitagliptinului în doze de până la 600 mg pe zi pentru perioade de până la 10 zile și 400 mg pe zi pentru perioade de până la 28 zile nu au fost observate reacții adverse clinice având legătură cu doza.

În cazul supradozajului, este rezonabilă aplicarea măsurilor obișnuite de susținere, de exemplu îndepărtarea substanței neabsorbite din tractul gastro-intestinal, monitorizare clinică (inclusiv efectuarea unei electrocardiografe) și, dacă este necesar, instituirea tratamentului de susținere.

Sitagliptin se elimină în proporție mică prin dializă. În studii clinice, într-o ședință de 3 până la 4 ore de hemodializă a fost îndepărtată aproximativ 13,5 % din doză. Dacă este cazul, trebuie avută în vedere hemodializa prelungită. Nu se cunoaște dacă sitagliptin este dializabil prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Tesavel face parte dintr-o clasă de medicamente antihyperglicemice orale, denumită inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4). Ameliorarea controlului glicemic observată cu acest medicament poate fi mediată prin creșterea valorilor hormonilor incretinici activi. Hormonii incretinici, care includ peptidul 1 glucagon-like (PGL-1) și polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză (PIG), sunt

eliberați din intestin pe tot parcursul zilei, iar concentrațiile lor cresc ca răspuns la ingestia de alimente. Acești hormoni fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Când concentrațiile glucozei în sânge sunt normale sau crescute, PGL-1 și PIG cresc sinteza și eliberarea insulinei din celulele beta pancreatice, prin căi de semnalizare intracelulară care implică AMP-ul ciclic. Tratamentul cu PGL-1 sau cu inhibitori ai DPP-4 pe modele animale de diabet zaharat tip 2 a demonstrat îmbunătățirea răspunsului celulelor beta la glucoză și stimularea biosintezei și eliberării insulinei. În cazul unor concentrații mai mari de insulină, preluarea glucozei în țesuturi este crescută. În plus, PGL-1 reduce secreția de glucagon din celulele alfa pancreatice. Concentrațiile reduse de glucagon, împreună cu concentrațiile mai mari de insulină, duc la o producție hepatică mai redusă de glucoză, determinând scăderea glicemiei. Efectele PGL-1 și PIG sunt dependente de glucoză, astfel încât atunci când concentrațiile glucozei în sânge sunt mici nu se observă stimularea eliberării de insulină și supresia secreției de glucagon de către PGL-1. Atât pentru PGL-1 cât și pentru PIG, stimularea eliberării de insulină este intensificată atunci când glucoza crește peste concentrațiile normale. În plus, PGL-1 nu afectează răspunsul normal al glucagonului la hipoglicemie. Activitatea PGL-1 și PIG este limitată de enzima DPP-4, care hidrolizează rapid hormonii incretinici în metaboliți inactivi. Sitagliptin împiedică hidroliza hormonilor incretinici de către DPP-4, crescând astfel concentrațiile plasmatice ale formelor active de PGL-1 și PIG. Prin creșterea valorilor hormonilor incretinici activi, sitagliptin crește eliberarea de insulină și scade valorile de glucagon, într-un mod dependent de glucoză. La pacienții cu diabet zaharat tip 2 cu hiperglicemie, aceste modificări ale valorilor insulinei și glucagonului determină scăderea hemoglobinei A_{1c} (HbA_{1c}) și scăderea glicemiei à jeun și postprandiale. Mecanismul dependent de glucoză al sitagliptinului este diferit de mecanismul sulfonilureei, care crește secreția de insulină chiar dacă valorile glucozei sunt mici și poate determina hipoglicemie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și la subiecții normali. Sitagliptin este un inhibitor potent și înalt selectiv al enzimei DPP-4 iar la concentrații terapeutice nu inhibă enzimele înrudite DPP-8 sau DPP-9.

Într-un studiu cu durata de două zile efectuat la subiecți sănătoși, sitagliptin administrat în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1, în timp ce metforminul administrat în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1 și ale PGL-1 total în proporții similare. Administrarea asociată de sitagliptin și metformin a avut un efect aditiv asupra concentrațiilor formei active de PGL-1. Sitagliptinul, dar nu și metforminul, a crescut concentrațiile formei active de PIG.

Eficacitate și siguranță clinică

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

Pentru evaluarea eficacității și siguranței monoterapiei cu sitagliptin au fost efectuate două studii. Tratamentul cu sitagliptin în doză de 100 mg administrat o dată pe zi în monoterapie a fost asociat cu ameliorări semnificative, comparativ cu placebo, ale valorilor HbA_{1c}, ale glicemiei à jeun (GJ) și ale glicemiei determinate la 2 ore postprandial (GPP la 2 ore) în cadrul a două studii clinice, unul cu durată de 18 săptămâni și celălalt cu durată de 24 săptămâni. S-a observat îmbunătățirea markerilor surogat ai funcției celulelor beta, inclusiv HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β – Modelul β de evaluare a homeostaziei), raportul proinsulină-insulină și parametri de responsivitate a celulelor beta, din cadrul testului de toleranță la glucoză cu determinări frecvente. Incidența observată a hipoglicemiei la pacienții tratați cu sitagliptin a fost similară cu placebo. În cursul terapiei cu sitagliptin, greutatea corporală nu a crescut față de cea inițială în niciunul dintre studii, comparativ cu o ușoară scădere înregistrată la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

În cadrul a două studii clinice cu durată de 24 săptămâni în care sitagliptinul a fost utilizat ca terapie adăugată, într-unul în asociere cu metformin și în celălalt în asociere cu pioglitazonă, sitagliptinul în doză de 100 mg o dată pe zi a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici în comparație cu placebo. Modificarea greutății corporale față de momentul inițial a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptin comparativ cu placebo. În aceste studii, incidența hipoglicemiei raportate a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptin, comparativ cu placebo.

Un studiu clinic cu durata de 24 săptămâni controlat cu placebo a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinului (100 mg o dată pe zi) adăugat la glicemipiridă în monoterapie sau glicemipiridă în asociere cu metformin. Adăugarea sitagliptinului fie la glicemipiridă în monoterapie, fie la glicemipiridă și metformin a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Pacienții tratați cu sitagliptin au prezentat o creștere modestă a greutateii corporale comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo.

Un studiu clinic cu durata de 26 săptămâni controlat cu placebo a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinului (100 mg o dată pe zi) adăugat la asocierea dintre pioglitazonă și metformin. Adăugarea sitagliptinului la pioglitazonă și metformin a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Modificarea greutateii corporale față de valoarea inițială a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptin comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. Incidența hipoglicemiei a fost de asemenea similară la pacienții tratați cu sitagliptin sau cu placebo.

Un studiu clinic cu durata de 24 săptămâni controlat cu placebo a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinului (100 mg o dată pe zi) adăugat la insulină (la o doză stabilă pentru cel puțin 10 săptămâni) cu sau fără metformin (cel puțin 1500 mg). La pacienți utilizând insulină premixată, doza zilnică medie a fost de 70,9 U pe zi. La pacienți utilizând insulină non-premixată (cu durată de acțiune intermediară/lungă), doza zilnică medie a fost de 44,3 U pe zi. Adăugarea sitagliptinului la insulină a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Nu a existat nicio modificare semnificativă a greutateii corporale față de valoarea inițială în niciunul dintre grupuri.

Într-un studiu clinic cu design factorial cu durata de 24 săptămâni, controlat cu placebo, administrarea inițială de sitagliptin 50 mg de două ori pe zi în asociere cu metformin (500 mg sau 1000 mg de două ori pe zi) a determinat îmbunătățiri semnificative ale valorilor parametrilor glicemici, comparativ cu fiecare administrare a acestora în monoterapie. Scăderea greutateii corporale în cazul administrării sitagliptinului în asociere cu metformin a fost similară cu cea observată la administrarea metforminului în monoterapie sau la administrarea placebo; la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin în monoterapie nu s-a înregistrat nicio modificare față de valoarea inițială. Incidența hipoglicemiei în cadrul grupurilor de tratament a fost similară.

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

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

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

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

[†] media celor mai mici pătrate ajustată pentru statusul anterior terapiei antihiperglicemice și valorii inițiale.

[‡] p<0,001 comparativ cu placebo sau cu tratamentul placebo + asociere.

[§] HbA_{1c} (%) la săptămâna 18.

^{||} HbA_{1c} (%) la săptămâna 24.

[#] HbA_{1c} (%) la săptămâna 26.

[¶] media celor mai mici pătrate ajustată pentru utilizarea metforminului la Vizita 1 (da/nu), utilizarea insulinei la Vizita 1 (premixată față de non-premixată [cu durată de acțiune intermediară sau lungă]) și valoarea inițială. Interacțiunile privind tratamentul stratificat (utilizarea metforminului și insulinei) nu au fost semnificative (p > 0,10).

Un studiu cu durată de 24 săptămâni, controlat activ (cu metformin) a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinului 100 mg o dată pe zi (N=528), comparativ cu metformin (N=522), la pacienții cu control glicemic inadecvat prin dietă și exercițiu fizic și cărora nu li se administrează tratament antihiperglicemic (nu li s-a administrat tratament de cel puțin 4 luni). Doza medie de metformin a fost de aproximativ 1900 mg pe zi. Scăderea valorii HbA_{1c} față de valorile medii inițiale de 7,2 % a fost de -0,43 % pentru sitagliptin și -0,57 % pentru metformin (per analiză protocol). Incidența globală a reacțiilor adverse gastro-intestinale considerate ca fiind legate de administrarea medicamentului a fost de 2,7 % la pacienții tratați cu sitagliptin, comparativ cu 12,6 % la pacienții tratați cu metformin. Incidența hipoglicemiei nu a fost diferită în mod semnificativ între cele două grupuri de tratament (sitagliptin, 1,3 %; metformin, 1,9 %). Greutatea corporală a scăzut față de valoarea inițială în ambele grupuri de tratament (sitagliptin, -0,6 kg; metformin, -1,9 kg).

Într-un studiu care a comparat eficacitatea și siguranța asocierii sitagliptin 100 mg administrat o dată pe zi sau glipizidă (o sulfoniluree) la pacienții cu control glicemic inadecvat sub monoterapia cu metformin, sitagliptin a fost similar glipizidei în reducerea HbA_{1c}. Doza medie de glipizidă utilizată în grupul comparator a fost de 10 mg pe zi cu aproximativ 40 % dintre pacienți necesitând o doză de glipizidă ≤ 5 mg pe zi de-a lungul studiului. Cu toate acestea, mai mulți pacienți din grupul tratat cu sitagliptin au întrerupt tratamentul datorită lipsei eficacității față de grupul tratat cu glipizidă. Pacienții

care au fost tratați cu sitagliptin au prezentat o reducere medie semnificativă a greutatei corporale față de valoarea inițială comparativ cu o creștere semnificativă în greutate a pacienților cărora li s-a administrat glipizidă (-1,5 comparativ cu +1,1 kg). În acest studiu, raportul proinsulină/insulină, un marker al eficienței sintezei și eliberării insulinei, a fost îmbunătățit cu sitagliptin și deteriorat în tratamentul cu glipizidă. Incidența hipoglicemiei în grupul tratat cu sitagliptin (4,9 %) a fost semnificativ mai mică decât în grupul tratat cu glipizidă (32,0 %).

Un studiu clinic controlat cu placebo cu durata de 24 săptămâni, care a inclus 660 de pacienți, a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța economisirii insulinei în cazul administrării de sitagliptin (100 mg o dată pe zi) împreună cu insulină glargin cu sau fără metformin (cel puțin 1500 mg) în timpul intensificării tratamentului cu insulină. Valoarea inițială a HbA_{1c} a fost 8,74% și valoarea inițială a dozei de insulină a fost 37 UI/zi. Pacienții au fost instruiți să-și determine doza de insulină glargin pe baza valorilor glicemiei din sângele capilar în condiții de repaus alimentar. La săptămâna 24, creșterea dozei zilnice de insulină a fost de 19 UI/zi la pacienții tratați cu sitagliptin și de 24 UI/zi la pacienții tratați cu placebo. Reducerea valorii HbA_{1c} la pacienții tratați cu sitagliptin și insulină (cu sau fără metformin) a fost de -1,31%, comparativ cu -0,87% la pacienții tratați cu placebo și insulină (cu sau fără metformin), o diferență de -0,45% [IÎ 95%: -0,60, -0,29]. Incidența hipoglicemiei a fost de 25,2% la pacienții tratați cu sitagliptin și insulină (cu sau fără metformin) și 36,8% la pacienții tratați cu placebo și insulină (cu sau fără metformin). Diferența s-a datorat în principal unui procent mai mare al pacienților din grupul placebo care au experimentat 3 sau mai multe episoade de hipoglicemie (9,4 comparativ cu 19,1%). Nu a existat nicio diferență privind incidența hipoglicemiei severe.

Un studiu care a comparat administrarea de sitagliptin 25 sau 50 mg o dată pe zi cu cea de glipizidă 2,5 până la 20 mg pe zi a fost efectuat la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă. Acest studiu a inclus 423 pacienți cu insuficiență renală cronică (valoarea estimată a ratei de filtrare glomerulară < 50 ml/minut). După 54 săptămâni, reducerea medie a valorii HbA_{1c} față de valorile inițiale a fost de -0,76 % pentru sitagliptin și -0,64 % pentru glipizidă (analiză per protocol). În acest studiu, eficacitatea și profilul de siguranță ale administrării de sitagliptin 25 sau 50 mg o dată pe zi au fost, în general, similare celor observate în alte studii de monoterapie efectuate la pacienți cu funcția renală normală. Incidența hipoglicemiei în grupul tratat cu sitagliptin (6,2 %) a fost semnificativ mai mică decât în grupul tratat cu glipizidă (17,0 %). De asemenea, a existat o diferență semnificativă între grupuri privind modificarea greutatei corporale față de valoarea inițială (-0,6 kg pentru sitagliptin; +1,2 kg pentru glipizidă).

Un alt studiu care a comparat administrarea de sitagliptin 25 mg o dată pe zi cu cea de glipizidă 2,5 până la 20 mg pe zi a fost efectuat la 129 pacienți cu BRST care erau dializați. După 54 săptămâni, reducerea medie a valorii HbA_{1c} față de valorile inițiale a fost de -0,72 % pentru sitagliptin și -0,87 % pentru glipizidă. În acest studiu, eficacitatea și profilul de siguranță ale administrării de sitagliptin 25 mg o dată pe zi au fost, în general, similare celor observate în alte studii de monoterapie efectuate la pacienți cu funcția renală normală. Incidența hipoglicemiei nu a fost diferită în mod semnificativ între cele două grupuri de tratament (sitagliptin, 6,3 %; glipizidă, 10,8 %).

Într-un alt studiu care a inclus 91 pacienți cu diabet zaharat tip 2 și cu insuficiență renală cronică (clearance-ul creatininei < 50 ml/minut), siguranța și tolerabilitatea tratamentului cu sitagliptin 25 sau 50 mg o dată pe zi au fost, în general, similare cu placebo. În plus, după 12 săptămâni, reducerile medii ale valorilor HbA_{1c} (sitagliptin, -0,59 %; placebo, -0,18 %) și GJ (sitagliptin, -25,5 mg/dl; placebo, -3,0 mg/dl) au fost, în general, similare celor observate în alte studii de monoterapie efectuate la pacienți cu funcția renală normală (vezi pct. 5.2).

TECOS a fost un studiu randomizat care a inclus 14671 pacienți din populația în intenție de tratament cu o valoare a $HbA_{1c} \geq 6,5$ până la 8% cu boală CV confirmată care au utilizat sitagliptin (7332) 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a RFCE a fost ≥ 30 și < 50 ml/minut/1,73 m²) sau placebo (7339) adăugate la schema terapeutică obișnuită care urmărește standardele regionale pentru valorile HbA_{1c} și factorii de risc CV. Pacienții cu o valoare a RFCE < 30 ml/minut/1,73 m² nu au fost incluși în studiu. Populația de studiu a cuprins 2004 pacienți cu vârsta ≥ 75 ani și 3324 pacienți cu insuficiență renală (RFCE < 60 ml/minut/1,73 m²).

Pe parcursul studiului, diferența globală medie estimată a valorii HbA_1 între grupurile care au utilizat sitagliptin și placebo a fost de 0,29% (0,01), 95% ÎI (-0,32, -0,27); $p < 0,001$.

Criteriul final principal de evaluare cardiovasculară a fost o asociere a primei apariții de deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru angină instabilă. Criteriile finale secundare de evaluare cardiovasculară au inclus prima apariție de deces cardiovascular, infarct miocardic neletal sau accident vascular cerebral neletal; prima apariție a componentelor individuale ale obiectivului primar compus; mortalitatea determinată de toate cauzele; internări în spital pentru insuficiența cardiacă congestivă.

După o perioadă mediană de urmărire de 3 ani, atunci când a fost adăugată la schema terapeutică obișnuită, sitagliptinul, nu a crescut riscul de evenimente adverse cardiovasculare majore sau riscul de spitalizare pentru insuficiența cardiacă comparativ cu schema terapeutică obișnuită fără sitagliptin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (Tabelul 3).

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

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Indice de risc (95% ÎI)	valoarea-p [†]
	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient -ani*	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient- ani*		
Analiza în populația în intenție de tratament						
Număr de pacienți	7332		7339		0,98 (0,89– 1,08)	<0,001
Criterii finale principale compuse (deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal, sau spitalizare pentru angină instabilă)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
Criterii finale secundare compuse (deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, sau accident vascular cerebral neletal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89– 1,10)	<0,001
Efecte secundare						
Deces cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5)	1,7	1,03 (0,89- 1,19)	0,711
Toate tipurile de infarct miocardic (letal și neletal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81– 1,11)	0,487

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Indice de risc (95% Î)	valoarea-p [†]
	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient -ani*	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient- ani*		
Toate tipurile de accident vascular cerebral (letal și neletal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Spitalizare pentru angină instabilă	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Deces din alte cauze	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Rata incidenței la 100 pacient-ani este calculată ca $100 \times (\text{numărul total de pacienți care prezintă} \geq 1 \text{ eveniment pe parcursul perioadei de expunere eligibile pe numărul total de pacient-ani de urmărire})$.

[†] Bazat pe modelul Cox stratificat în funcție de regiune. Pentru criteriile finale de evaluare compuse, valorile p corespund unui test de non-inferioritate care încearcă să demonstreze că indicele de risc este mai mic de 1,3. Pentru toate celelalte criterii finale de evaluare, valorile p corespund unui test al diferențelor privind indicii de risc.

[‡] Analiza spitalizării pentru insuficiență cardiacă a fost ajustată pentru pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă la momentul initial.

Copii și adolescenți

Un studiu cu durata de 54 săptămâni, dublu orb, a fost realizat pentru a evalua eficacitatea și siguranța sitagliptinului 100 mg, administrat o dată pe zi, la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 până la 17 ani) cu diabet zaharat de tip 2, cărora nu li s-a administrat un tratament antihiperglicemic timp de cel puțin 12 săptămâni (cu HbA_{1c} 6,5% până la 10%) sau care au utilizat o doză stabilă de insulină cel puțin 12 săptămâni (cu HbA_{1c} 7% până la 10%). Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra sitagliptin 100 mg o dată pe zi sau placebo, timp de 20 săptămâni.

Valoarea inițială medie a HbA_{1c} a fost 7,5%. Tratamentul cu sitagliptin 100 mg nu a determinat o îmbunătățire semnificativă a HbA_{1c} la momentul de evaluare la 20 săptămâni. Scăderea valorii HbA_{1c} la pacienții tratați cu sitagliptin (N=95) a fost 0,0% comparativ cu 0,2% la pacienții tratați cu placebo (N=95), o diferență de -0,2% (Î 95%: -0,7, 0,3). Vezi pct. 4.2.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a unei doze de 100 mg la subiecți sănătoși, sitagliptin a fost rapid absorbit, cu concentrațiile plasmatice maxime (T_{max} median) înregistrate la 1-4 ore după administrarea dozei, ASC plasmatic mediu al sitagliptinului a fost de 8,52 μM•oră, iar C_{max} a fost de 950 nM. Biodisponibilitatea absolută a sitagliptin este de aproximativ 87 %. Deoarece administrarea concomitentă cu Tesavel a unei mese bogate în lipide nu are niciun efect asupra parametrilor farmacocinetici, sitagliptin poate fi administrat cu sau fără alimente.

ASC plasmatic al sitagliptinului a crescut proporțional cu doza. Relația de proporționalitate cu doza nu s-a stabilit pentru C_{max} și C_{24hr} (C_{max} a crescut mai mult decât proporțional cu doza, iar C_{24hr} a crescut mai puțin decât proporțional cu doza).

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă a unei doze unice de 100 mg sitagliptin la subiecți sănătoși, este de 198 litri. Frația de sitagliptin care se leagă în mod reversibil de proteinele plasmatică este mică (38 %).

Metabolizare

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

După administrarea orală a unei doze de sitagliptin marcat cu [¹⁴C], aproximativ 16 % din radioactivitate a fost excretată ca metaboliți ai sitagliptin. Au fost detectați șase metaboliți, în concentrații foarte mici, și nu este de așteptat ca aceștia să contribuie la activitatea inhibitorie a DPP-4 plasmatic manifestată de sitagliptin. Studiile *in vitro* au indicat faptul că principala enzimă responsabilă de metabolizarea limitată a sitagliptin este CYP3A4, cu o contribuție a CYP2C8.

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

Eliminare

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

Eliminarea sitagliptin se produce în principal prin excreție renală și implică mecanismul de secreție tubulară activă. Sitagliptin este un substrat al transportorului anionic organic uman 3 (human organic anion transporter-3 – hOAT-3), care ar putea fi implicat în eliminarea renală a sitagliptin. Relevanța clinică a hOAT-3 în transportul sitagliptin nu a fost stabilită. Sitagliptin este, de asemenea, un substrat al glicoproteinei-p, care ar putea fi implicată și în medierea eliminării renale a sitagliptin. Cu toate acestea, ciclosporina, un inhibitor al glicoproteinei-p, nu a redus clearance-ul renal al sitagliptin. Sitagliptin nu este un substrat pentru OCT2 sau OAT1 sau transportorii PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin nu inhibă OAT3 (IC₅₀=160 μM) sau transportul mediat de glicoproteina-p (până la 250 μM), la concentrații plasmatică terapeutice relevante. Într-un studiu clinic sitagliptin a avut un efect mic asupra concentrațiilor plasmatică de digoxină indicând faptul că sitagliptin poate fi un inhibitor ușor al glicoproteinei-p.

Caracteristici la grupurile speciale de pacienți

Parametrii farmacocinetici ai sitagliptin la pacienții cu diabet zaharat tip 2 sunt, în general, similari celor înregistrați la subiecți sănătoși.

Insuficiență renală

A fost efectuat un studiu deschis, cu doze unice, pentru evaluarea farmacocineticii unei doze reduse de sitagliptin (50 mg) la pacienți cu diverse grade de insuficiență renală cronică, comparativ cu subiecți normali, sănătoși din grupul de control. Studiul a inclus pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, dar și pacienți cu BRST care efectuează hemodializă. Suplimentar, efectele insuficienței renale asupra proprietăților farmacocinetice ale sitagliptinului la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (inclusiv cu BRST) au fost evaluate utilizând analize farmacocinetice populaționale.

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

ASC plasmatic al sitagliptinului a crescut de aproximativ 2 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată ($\text{RFG} \geq 30$ până la < 45 ml/minut), și de aproximativ 4 ori la pacienții cu insuficiență renală severă ($\text{RFG} < 30$ ml/minut), inclusiv la pacienții cu BRST care efectuează hemodializă. Sitagliptin a fost îndepărtat în proporție redusă prin hemodializă (13,5 % într-o ședință de 3 până la 4 ore de hemodializă inițiată la 4 ore de la administrarea dozei). Pentru a atinge concentrații plasmatice de sitagliptin similare celor ale pacienților cu funcție renală normală, sunt recomandate doze mai mici la pacienții cu $\text{RFG} < 45$ ml/minut (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor Child-Pugh ≤ 9) nu este necesară ajustarea dozei de Tesavel. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh > 9). Cu toate acestea, deoarece sitagliptin se elimină în principal renal, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică severă să influențeze farmacocinetica sitagliptin.

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Farmacocinetica sitagliptinului (doză unică de 50 mg, 100 mg sau 200 mg) a fost investigată la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 până la 17 ani) cu diabet zaharat de tip 2. La această populație, valoarea ASC a sitagliptinului din plasmă, în funcție de doză, a fost cu aproximativ 18% mai mică, comparativ cu cea a pacienților adulți cu diabet zaharat de tip 2, pentru o doză de 100 mg. Comparativ cu pacienții adulți, pe baza relației-platou FC/FD (farmacocinetică/farmacodinamie) dintre doza de 50 mg și 100 mg, aceasta nu este considerată a fi o diferență semnificativă clinic. Nu au fost efectuate studii cu sitagliptin la pacienți copii cu vârsta < 10 ani.

Alte caracteristici ale pacienților

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex, rasă sau indice de masă corporală (IMC). Aceste caracteristici nu au avut un impact clinic semnificativ asupra farmacocineticii sitagliptin, pe baza unei analize globale a datelor farmacocinetice provenite din studii de fază I și a unei analize farmacocinetice populaționale a datelor provenite din studii de fază I și II.

5.3 Date preclinice de siguranță

La valori de expunere sistemică de 58 ori mai mari decât nivelul de expunere la om au fost observate toxicități renale și hepatice la rozătoare în timp ce, la valori de 19 ori mai mari decât cele de la om, nu a fost detectat niciun efect. Anomalii ale incisivilor au fost observate la șobolani, la nivele de expunere de 67 ori mai mari decât nivelul clinic de expunere; nivelul la care nu s-a notat nici un efect pentru această anomalie a fost de 58 ori mai mare, pe baza unui studiu de 14 săptămâni la șobolani. Nu se cunoaște relevanța acestor date pentru specia umană. La nivele de expunere de aproximativ 23 ori mai mari decât nivelele clinice de expunere au fost observate la câini semne fizice tranzitorii, legate de tratament, dintre care unele sugerează o toxicitate neurologică, cum sunt respirația cu gura deschisă, salivare, vărsături spumoase, albe, ataxie, tremurături, activitate redusă și/sau postură cifotică. În plus, la nivele de expunere sistemică de aproximativ 23 ori mai mari decât nivelul de expunere umană a fost observată histologic o foarte ușoară până la ușoară degenerare a mușchilor scheletici. Nivelul la care nu s-a notat niciun efect pentru această anomalie a fost de 6 ori nivelul clinic de expunere.

În studiile preclinice, sitagliptin nu a demonstrat proprietăți genotoxice. Sitagliptin nu a fost carcinogen la șoareci. La șobolani s-a înregistrat, la nivele de expunere sistemică de 58 ori mai mari decât nivelul de expunere la om, o incidență crescută a adenoamelor și carcinoamelor hepatice. Deoarece s-a demonstrat că hepatotoxicitatea s-a corelat cu inducerea neoplaziilor hepatice la șobolani, este probabil ca această incidență crescută a tumorilor hepatice la șobolani să fie secundară toxicității cronice hepatice la această doză mare. Datorită limitei mari de siguranță (nivel de 19 ori mai

mare decât nivelul clinic de expunere pentru care nu s-a notat această anomalie), aceste modificări neoplazice nu sunt considerate relevante pentru om.

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

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

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au indicat, la nivele de expunere sistemică de 29 ori mai mari decât nivele de expunere la om, o incidență ușor crescută, legată de tratament, a malformațiilor costale fetale (absența unor coaste, hipoplazie sau coaste ondulate) la puii de șobolan. La iepuri a fost observată toxicitate maternă, la nivele de 29 ori mai mari decât nivelele de expunere la om. Datorită limitelor mari de siguranță, aceste rezultate nu sugerează existența unui risc relevant pentru reproducerea umană. Sitagliptin este secretat în cantități considerabile în laptele femelelor de șobolani (raportul concentrațiilor în lapte/plasmă 4:1).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

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

Filmul comprimatului:

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

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Tesavel 25 mg comprimate filmate

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

Tesavel 50 mg comprimate filmate

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

Tesavel 100 mg comprimate filmate

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10 ianuarie 2008
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 septembrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tesavel 25 mg comprimate filmate
sitagliptin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
84 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate
50 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/435/001 14 comprimate filmate
EU/1/07/435/002 28 comprimate filmate
EU/1/07/435/019 30 comprimate filmate
EU/1/07/435/003 56 comprimate filmate
EU/1/07/435/004 84 comprimate filmate
EU/1/07/435/020 90 comprimate filmate
EU/1/07/435/005 98 comprimate filmate
EU/1/07/435/006 50 x 1 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tesavel 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tesavel 25 mg comprimate
sitagliptin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tesavel 50 mg comprimate filmate
sitagliptin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
84 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate
50 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/435/007 14 comprimate filmate
EU/1/07/435/008 28 comprimate filmate
EU/1/07/435/021 30 comprimate filmate
EU/1/07/435/009 56 comprimate filmate
EU/1/07/435/010 84 comprimate filmate
EU/1/07/435/022 90 comprimate filmate
EU/1/07/435/011 98 comprimate filmate
EU/1/07/435/012 50 x 1 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tesavel 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tesavel 50 mg comprimate
sitagliptin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tesavel 100 mg comprimate filmate
sitagliptin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
84 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate
50 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/435/013 14 comprimate filmate
EU/1/07/435/014 28 comprimate filmate
EU/1/07/435/023 30 comprimate filmate
EU/1/07/435/015 56 comprimate filmate
EU/1/07/435/016 84 comprimate filmate
EU/1/07/435/024 90 comprimate filmate
EU/1/07/435/017 98 comprimate filmate
EU/1/07/435/018 50 x 1 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tesavel 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tesavel 100 mg comprimate
sitagliptin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Tesavel 25 mg comprimate filmate
Tesavel 50 mg comprimate filmate
Tesavel 100 mg comprimate filmate
sitagliptin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tesavel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tesavel
3. Cum să utilizați Tesavel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tesavel
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tesavel și pentru ce se utilizează

Tesavel conține substanța activă sitagliptin, care face parte dintr-o clasă de medicamente denumită clasa inhibitorilor DPP-4 (inhibitori ai dipeptidil peptidazei-4), care reduce valoarea glicemiei la pacienții adulți cu diabet zaharat tip 2.

Acest medicament ajută la creșterea valorilor insulinei eliberate după o masă și reduce cantitatea de zahăr fabricat de organism.

Medicul dumneavoastră v-a recomandat acest medicament pentru a vă ajuta să scădeți valoarea glucozei din sânge, care este prea mare din cauza diabetului de tip 2. Acest medicament poate fi utilizat singur sau în asociere cu anumite alte medicamente (insulină, metformin, sulfonilureice sau glitazone) care scad glicemia, pe care este posibil să le luați deja pentru diabet împreună cu un program privind alimentația și exercițiile fizice.

Ce este diabetul zaharat tip 2?

Diabetul zaharat tip 2 este o afecțiune în care organismul nu produce suficientă insulină, iar insulina produsă de organism nu funcționează cum ar trebui. Organismul dumneavoastră poate, de asemenea, produce prea multă glucoză. Când se întâmplă acest lucru, zahărul (glucoza) se acumulează în sânge. Aceasta poate duce la apariția unor probleme medicale grave, cum sunt bolile de inimă, de rinichi, orbire și amputație.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tesavel

Nu utilizați Tesavel

- dacă sunteți alergic la sitagliptin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

La pacienții care utilizează Tesavel au fost raportate cazuri de inflamație a pancreasului (pancreatită) (vezi pct. 4).

Dacă observați apariția de vezicule pe piele, acesta poate să fie un semn al unei afecțiuni denumită pemfigoid bulos. Medicul dumneavoastră vă poate solicita să opriți administrarea Tesavel.

Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut:

- o boală a pancreasului (cum este pancreatita)
- pietre la fiere (litiază biliară), dependența de alcool sau valori foarte mari ale trigliceridelor (o formă de grăsime) în sângele dumneavoastră. Aceste afecțiuni medicale pot crește șansa de apariție a pancreatitei (vezi pct. 4).
- diabet zaharat tip 1
- cetoacidoză diabetică (o complicație a diabetului cu valoare a glucozei crescută în sânge, scădere rapidă în greutate, greață sau vărsături)
- orice probleme cu rinichii din trecut sau prezent
- o reacție alergică la Tesavel (vezi pct. 4)

Este puțin probabil ca acest medicament să determine o valoare mică a glucozei din sânge, deoarece acesta nu acționează când valoarea glucozei din sângele dumneavoastră este mică. Cu toate acestea, administrarea acestui medicament în asociere cu un medicament sulfonilureic sau cu insulină poate determina o valoare mică a glucozei din sânge (hipoglicemie). Este posibil ca medicul dumneavoastră să reducă doza de derivați de sulfoniluree sau de insulină.

Copii și adolescenți

Copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acesta nu este eficient la copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani. Nu se cunoaște dacă acest medicament este sigur și eficient atunci când este utilizat la copii cu vârsta sub 10 ani.

Tesavel împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați digoxină (un medicament utilizat pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii și a altor afecțiuni ale inimii). Este posibil să fie nevoie ca valoarea digoxinei din sângele dumneavoastră să fie verificată dacă este utilizată concomitent cu Tesavel.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să luați acest medicament în timpul sarcinii.

Nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele uman. Nu trebuie să luați acest medicament dacă alăptați sau intenționați să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate amețeală și somnolență, care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Utilizarea acestui medicament în asociere cu medicamente numite derivați de sulfoniluree sau cu insulină poate determina hipoglicemie, care vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje sau lucrul fără siguranța unui punct de sprijin.

Tesavel conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Tesavel

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza uzuală recomandată este:

- un comprimat filmat de 100 mg
- o singură dată pe zi
- pe cale orală

Dacă aveți probleme cu rinichii, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie doze mai mici (cum sunt 25 mg sau 50 mg).

Puteți utiliza acest medicament cu sau fără alimente și băuturi.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande acest medicament singur sau în asociere cu anumite medicamente care scad glucoza din sânge.

Dieta și exercițiile fizice pot ajuta organismul dumneavoastră să își utilizeze mai bine glucoza din sânge. Este important ca, pe durata tratamentului cu Tesavel, să respectați programul de dietă și exerciții fizice care v-au fost recomandate de către medicul dumneavoastră.

Dacă utilizați mai mult Tesavel decât trebuie

Dacă utilizați o doză mai mare din acest medicament decât doza care v-a fost recomandată, contactați imediat medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Tesavel

Dacă uitați o doză, utilizați-o imediat ce vă amintiți. Dacă nu vă amintiți până când a venit momentul să utilizați doza următoare, lăsați doza uitată și continuați orarul obișnuit de administrare. Nu utilizați o doză dublă din acest medicament.

Dacă încetați să utilizați Tesavel

Continuați să utilizați acest medicament atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră, pentru a continua să vă controlați valoarea glucozei din sânge. Nu trebuie să opriți administrarea acestui medicament fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

OPRIȚI administrarea Tesavel și contactați imediat un medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- Durere abdominală severă și persistentă (zona stomacului) care poate ajunge la nivelul spatelui, însoțită sau nu de greață și vărsături, acestea putând fi semne ale inflamației pancreasului (pancreatită).

Dacă prezentați o reacție alergică gravă (cu frecvență necunoscută), incluzând erupții trecătoare pe piele, urticarie, vezicule pe piele/descuamarea pielii și umflarea feței, buzelor, limbii și faringelui, care pot determina dificultăți la respirație sau înghițire, încetați să utilizați acest medicament și contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie un medicament pentru a vă trata reacția alergică și un alt medicament pentru tratamentul diabetului zaharat.

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse după adăugarea sitagliptinului la tratamentul cu metformin:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): valoare mică a glucozei în sânge, greață, flatulență, vărsături

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane): durere de stomac, diaree, constipație, somnolență

Unii pacienți au prezentat diferite tipuri de disconfort gastric atunci când au început să utilizeze împreună sitagliptin și metformin (frecvența de apariție: frecvente).

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu sitagliptin în asociere cu o sulfoniluree și metformin:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): valoare mică a glucozei în sânge

Frecvente: constipație

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu sitagliptin și pioglitazonă:

Frecvente: flatulență, umflarea mâinilor și picioarelor.

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu sitagliptin în asociere cu pioglitazonă și metformin:

Frecvente: umflarea mâinilor și picioarelor

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu sitagliptin în asociere cu insulină (cu sau fără metformin):

Frecvente: stare gripală

Mai puțin frecvente: senzație de gură uscată

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului numai cu sitagliptin în cadrul studiilor clinice, sau în timpul utilizării după punerea pe piață, singur și/sau în asociere cu alte medicamente antidiabetice:

Frecvente: valoare mică a glucozei în sânge, dureri de cap, infecții ale căilor respiratorii superioare, nas înfundat sau cu secreții abundente și gât inflamă, osteoartrită, durere la nivelul mâinii sau piciorului

Mai puțin frecvente: amețeli, constipație, mâncărime

Rare: număr redus de trombocite

Frecvență necunoscută: probleme la nivelul rinichilor (uneori necesitând dializă), vărsături, durere articulară, durere musculară, dureri de spate, boală pulmonară interstițială, pemfigoid bulos (un tip de vezicule care apar pe piele)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tesavel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister sau pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tesavel

- Substanța activă este sitagliptin:
 - Fiecare comprimat filmat Tesavel 25 mg (comprimat) conține fosfat de sitagliptin monohidrat, echivalent cu 25 mg sitagliptin.
 - Fiecare comprimat filmat Tesavel 50 mg (comprimat) conține fosfat de sitagliptin monohidrat, echivalent cu 50 mg sitagliptin.
 - Fiecare comprimat filmat Tesavel 100 mg (comprimat) conține fosfat de sitagliptin monohidrat, echivalent cu 100 mg sitagliptin.
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină (E460), hidrogenofosfat de calciu, anhidru (E341), croscarmeloză sodică (E468), stearat de magneziu (E470b), stearil fumarat de sodiu și galat de propil.
 - Filmul comprimatului: polivinil alcool, macrogol 3350, talc (E553b), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172) și oxid galben de fer (E172).

Cum arată Tesavel și conținutul ambalajului

- Comprimatele filmate Tesavel 25 mg sunt rotunde, de culoare roz, cu inscripția „221” pe una dintre fețe.
- Comprimatele filmate Tesavel 50 mg sunt rotunde, de culoare bej deschis, cu inscripția „112” pe una dintre fețe.
- Comprimatele filmate Tesavel 100 mg sunt rotunde, de culoare bej, cu inscripția „277” pe una dintre fețe.

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

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Тел.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Тlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Тел.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Тел: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Almirall, S.A.
Тел: +34 93 291 30 00
info.spain@almirall.com

France

MSD France
Тél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Тел: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Тел: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Тél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Тел.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Тел: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Тlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Тел: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Тел.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Тел.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Тел.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Тел: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

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