

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ristaben 25 mg compresse rivestite con film
Ristaben 50 mg compresse rivestite con film
Ristaben 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ristaben 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene sitagliptin fosfato monoidrato, equivalente a sitagliptin 25 mg.

Ristaben 50 mg compresse rivestite con film

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

Ristaben 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene sitagliptin fosfato monoidrato, equivalente a sitagliptin 100 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Ristaben 25 mg compresse rivestite con film

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

Ristaben 50 mg compresse rivestite con film

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

Ristaben 100 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film beige, rotonda, con "277" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

in monoterapia:

- in pazienti non adeguatamente controllati solamente con dieta ed esercizio fisico e per i quali la metformina non è appropriata per controindicazioni o intolleranza.

in duplice terapia orale in associazione con:

- metformina, quando dieta ed esercizio fisico più metformina da sola non forniscono un adeguato controllo della glicemia.
- una sulfonilurea, quando dieta ed esercizio fisico più la dose massima tollerata di una sulfonilurea da sola non forniscono un adeguato controllo della glicemia e quando la metformina non è appropriata per controindicazioni o intolleranza.

- un agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR γ) (per es., un tiazolidinedione), quando è appropriato l'uso di un agonista PPAR γ e quando dieta ed esercizio fisico più l'agonista PPAR γ da solo non forniscono un adeguato controllo della glicemia.

in triplice terapia orale in associazione con:

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Quando Ristaben è usato in associazione con una sulfonilurea o con insulina, può essere presa in considerazione una dose più bassa della sulfonilurea o dell'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Se viene dimenticata una dose di Ristaben, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda.

Non si deve assumere una dose doppia nello stesso giorno.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Per i pazienti con compromissione renale lieve (tasso di filtrazione glomerulare [GFR] da ≥ 60 a < 90 mL/min), non è richiesto adattamento della dose.

Per i pazienti con compromissione renale moderata (GFR da ≥ 45 a < 60 mL/min), non è richiesto adattamento della dose.

Per i pazienti con compromissione renale moderata (GFR da ≥ 30 a < 45 mL/min), la dose di Ristaben è di 50 mg una volta al giorno.

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

Poiché, in base alla funzionalità renale, c'è un adattamento del dosaggio, prima di iniziare la terapia con Ristaben e successivamente in modo periodico è raccomandata la valutazione della funzionalità renale.

Compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, non è necessario un adattamento della dose. Ristaben non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa e si deve agire con cautela (vedere paragrafo 5.2).

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Ristaben può essere assunto indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generalità

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

Pancreatite acuta

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

Ipoglicemia quando usato in associazione con altri medicinali anti-iperglicemici

Negli studi clinici di Ristaben in monoterapia e come parte di terapia di associazione con medicinali non noti per causare ipoglicemia (ad es. metformina e/o un agonista PPAR γ), l'incidenza di ipoglicemia riportata con sitagliptin è stata simile all'incidenza nei pazienti che assumevano placebo. Quando sitagliptin è stato usato in associazione con insulina o con una sulfonilurea, è stata osservata ipoglicemia. Pertanto, per ridurre il rischio di ipoglicemia, può essere presa in considerazione una dose più bassa di sulfonilurea o di insulina (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

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

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

Reazioni di ipersensibilità

In pazienti trattati con sitagliptin, nelle segnalazioni successive alla immissione in commercio, sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità. Queste reazioni includono anafilassi, angioedema e patologie esfoliative della cute, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson. L'insorgenza di queste reazioni si è verificata entro i primi 3 mesi dopo l'inizio del trattamento, con alcune segnalazioni di casi avvenuti dopo la prima dose.

In caso di sospetta reazione di ipersensibilità, il trattamento con Ristaben dovrebbe essere interrotto. Altre possibili cause dell'evento dovrebbero essere indagate e dovrebbe essere iniziato un trattamento alternativo per il diabete.

Pemfigoide bolloso

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

Sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su sitagliptin

I dati clinici descritti di seguito suggeriscono che il rischio di interazioni clinicamente significative con medicinali in somministrazione concomitante è limitato.

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

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

Metformina: in pazienti con diabete di tipo 2, la somministrazione concomitante di dosi multiple di metformina 1.000 mg con sitagliptin 50 mg 2 volte al giorno non ha alterato significativamente la farmacocinetica di sitagliptin.

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

Effetti di sitagliptin su altri medicinali

Digossina: Sitagliptin ha avuto un effetto limitato sulle concentrazioni plasmatiche della digossina. Dopo la somministrazione di 0,25 mg di digossina in concomitanza con 100 mg al giorno di sitagliptin

per 10 giorni, l'AUC plasmatico della digossina è aumentato in media dell'11 %, e la C_{max} plasmatica è aumentata in media del 18 %. Non sono raccomandati adattamenti della dose di digossina. Tuttavia, nei pazienti a rischio di tossicità per digossina, questa deve essere monitorata, quando sitagliptin e digossina vengono somministrati in concomitanza.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

Non è noto se sitagliptin venga escreto nel latte umano. Studi sull'animale hanno mostrato l'escrezione di sitagliptin nel latte materno. Ristaben non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

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

In aggiunta, quando Ristaben è usato in associazione con una sulfonilurea o con insulina i pazienti devono essere allertati relativamente al rischio di ipoglicemia.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Sono state segnalate reazioni avverse gravi comprese la pancreatite e le reazioni di ipersensibilità. È stata segnalata ipoglicemia in associazione con sulfonilurea (4,7 %-13,8 %) e insulina (9,6 %) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

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

Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse identificate negli studi clinici controllati con placebo di sitagliptin in monoterapia e dall'esperienza successiva alla immissione in commercio

Reazione avversa	Frequenza della reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	

Reazione avversa	Frequenza della reazione avversa
Trombocitopenia	Raro
Disturbi del sistema immunitario	
reazioni di ipersensibilità incluse le risposte anafilattiche ^{*,†}	Frequenza non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
ipoglicemia [†]	Comune
Patologie del sistema nervoso	
Cefalea	Comune
Capogiro	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
malattia polmonare interstiziale [*]	Frequenza non nota
Patologie gastrointestinali	
Stipsi	Non comune
vomito [*]	Frequenza non nota
pancreatite acuta ^{*,†,‡}	Frequenza non nota
pancreatite emorragica e necrotizzante fatale e non-fatale ^{*,†}	Frequenza non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
prurito [*]	Non comune
angioedema ^{*,†}	Frequenza non nota
eruzione cutanea ^{*,†}	Frequenza non nota
orticaria ^{*,†}	Frequenza non nota
vasculite cutanea ^{*,†}	Frequenza non nota
patologie cutanee esfoliative inclusa la sindrome di Stevens-Johnson ^{*,†}	Frequenza non nota
pemfigoide bolloso [*]	Frequenza non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
artralgia [*]	Frequenza non nota
mialgia [*]	Frequenza non nota
dolore dorsale [*]	Frequenza non nota
artropatia [*]	Frequenza non nota
Patologie renali e urinarie	
funzionalità renale compromessa [*]	Frequenza non nota
insufficienza renale acuta [*]	Frequenza non nota

* Reazioni avverse che sono state identificate nella sorveglianza successivamente all'immissione in commercio

† Vedere paragrafo 4.4.

‡ Vedere sotto *TECOS Studio sulla Sicurezza Cardiovascolare*

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In aggiunta alle reazioni avverse correlate al farmaco sopra descritte, le reazioni avverse segnalate, indipendentemente dalla relazione causale con il medicinale, e che si sono verificate in almeno il 5 % dei casi e più comunemente nei pazienti trattati con sitagliptin, comprendevano anche infezione del tratto respiratorio superiore e rinofaringite. Ulteriori reazioni avverse segnalate indipendentemente dalla relazione causale con il medicinale che si sono più comunemente manifestate in pazienti trattati

con sitagliptin (che non hanno raggiunto il livello del 5 %, ma che si sono verificate con un'incidenza di > 0,5 % più alta con sitagliptin rispetto a quella del gruppo di controllo) hanno incluso osteoartrite e dolore agli arti.

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

Popolazione pediatrica

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

TECOS Studio sulla Sicurezza Cardiovascolare

Lo studio TECOS (Studio per la Valutazione dei Risultati Cardiovascolari con Sitagliptin - *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin*) ha coinvolto 7.332 pazienti trattati con sitagliptin, 100 mg al giorno (o 50 mg al giorno se il valore basale di eGFR era ≥ 30 e < 50 mL/min/1,73 m²) e 7.339 pazienti trattati con placebo nella popolazione iniziale da trattare (*intention-to-treat*). Entrambi i trattamenti sono stati aggiunti alla terapia solitamente utilizzata per il raggiungimento dei valori standard regionali per l'HbA_{1c} e per i fattori di rischio CV. L'incidenza globale di eventi avversi gravi nei pazienti trattati con sitagliptin è stata simile a quella dei pazienti trattati con placebo.

Nella popolazione iniziale da trattare (*intention-to-treat*), tra i pazienti che stavano usando insulina e/o una sulfonilurea al basale, l'incidenza di ipoglicemia severa è stata del 2,7% nei pazienti trattati con sitagliptin e del 2,5% nei pazienti trattati con placebo; tra i pazienti che non stavano usando insulina e/o una sulfonilurea al basale, l'incidenza di ipoglicemia severa è stata del 1,0% nei pazienti trattati con sitagliptin e dello 0,7% nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza di diagnosi confermate di eventi di pancreatite è stata dello 0,3% nei pazienti trattati con sitagliptin e dello 0,2% nei pazienti trattati con placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

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

In caso di sovradosaggio, è ragionevole fare uso delle comuni misure di supporto, per es., rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, applicare il monitoraggio clinico (inclusa l'effettuazione di un elettrocardiogramma) e istituire una terapia di supporto qualora fosse richiesto.

La dializzabilità di sitagliptin è modesta. Negli studi clinici, circa il 13,5 % della dose è stato rimosso nel corso di una sessione di emodialisi di 3-4 ore. Si può prendere in considerazione un'emodialisi

prolungata se ritenuto appropriato dal punto di vista clinico. La dializzabilità di sitagliptin con dialisi peritoneale non è nota.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Ristaben appartiene a una classe di medicinali antiiperglicemici per uso orale denominati inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4). Il miglioramento del controllo glicemico osservato con questo medicinale può essere mediato dall'aumento dei livelli di incretine attive. Le incretine, ormoni che comprendono il peptide-1 glucagone-simile (GLP-1) ed il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP), vengono rilasciate dall'intestino durante il giorno, ed il loro livello aumenta in risposta ai pasti. Le incretine fanno parte di un sistema endogeno coinvolto nella regolazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Quando la glicemia è normale o elevata, GLP-1 e GIP aumentano la sintesi e il rilascio di insulina da parte delle cellule pancreatiche beta attraverso vie di segnalazione intracellulari che coinvolgono l'AMP ciclico. In modelli animali di diabete di tipo 2, il trattamento con GLP-1 o con gli inibitori della DPP-4 ha dimostrato di migliorare la risposta delle cellule beta al glucosio e di stimolare la biosintesi e il rilascio di insulina. Con livelli più alti di insulina, viene aumentata la captazione tissutale del glucosio. GLP-1 diminuisce inoltre la secrezione di glucagone da parte delle cellule pancreatiche alfa. Minori concentrazioni di glucagone, insieme a più alti livelli di insulina, inducono una ridotta produzione epatica di glucosio, che dà luogo ad una diminuzione della glicemia. Gli effetti di GLP-1 e GIP sono glucosio dipendenti così che quando la glicemia è bassa, non si osservano stimoli per il rilascio di insulina e per la soppressione della secrezione di glucagone da parte del GLP-1. Per entrambi GLP-1 e GIP la stimolazione del rilascio di insulina si alza quando il glucosio sale sopra le normali concentrazioni. Inoltre, il GLP-1 non influisce sulla normale risposta del glucagone all'ipoglicemia. L'attività del GLP-1 e del GIP è limitata dall'enzima DPP-4 che idrolizza rapidamente le incretine a metaboliti inattivi. Sitagliptin impedisce l'idrolisi delle incretine da parte del DPP-4, aumentando pertanto le concentrazioni plasmatiche delle forme attive di GLP-1 e GIP. Aumentando i livelli di incretine attive sitagliptin aumenta il rilascio di insulina e diminuisce i livelli di glucagone in modo glucosio-dipendente. In pazienti con diabete di tipo 2 con iperglicemia, tali variazioni nei livelli di insulina e glucagone inducono una diminuzione della emoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) e minori concentrazioni di glucosio a digiuno e nel postprandiale. Il meccanismo glucosio-dipendente del sitagliptin è distinto dal meccanismo delle sulfoniluree, che aumentano la secrezione di insulina anche quando i livelli di glucosio sono bassi e possono portare all'ipoglicemia in pazienti con diabete di tipo 2 ed in soggetti normali. Sitagliptin è un inibitore potente e altamente selettivo dell'enzima DPP-4 e, a concentrazioni terapeutiche, non inibisce l'attività degli enzimi strettamente correlati DPP-8 o DPP-9.

In uno studio di 2 giorni condotto su soggetti sani, sitagliptin da solo ha aumentato le concentrazioni del GLP-1 attivo, mentre la metformina da sola ha aumentato in modo simile le concentrazioni del GLP-1 attivo e di quello totale. La co-somministrazione di sitagliptin e metformina ha avuto un effetto additivo sulle concentrazioni del GLP-1 attivo. Sitagliptin, ma non la metformina, ha aumentato le concentrazioni del GIP attivo.

Efficacia e sicurezza clinica

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

Sono stati condotti due studi per valutare efficacia e sicurezza di sitagliptin in monoterapia. In due studi, uno della durata di 18 settimane e l'altro di 24 settimane, il trattamento con sitagliptin in monoterapia al dosaggio di 100 mg una volta al giorno ha prodotto miglioramenti significativi in

termini di HbA_{1c}, di glucosio plasmatico a digiuno (FPG), e di glucosio post-prandiale a 2 ore (PPG a 2 ore), rispetto a placebo. A seguito di campionamenti frequenti, è stato osservato miglioramento dei marcatori surrogati di funzionalità delle cellule beta, inclusi HOMA-β (Modello Omeostatico - *Homeostasis Model Assessment-β*), il rapporto proinsulina/insulina e le misure di risposta delle cellule beta al test di tolleranza ai pasti. In pazienti trattati con sitagliptin, l'incidenza di ipoglicemia osservata è stata simile al placebo. Con la terapia con sitagliptin, il peso corporeo nei due studi non è aumentato dal valore basale rispetto ad una lieve riduzione osservata nei pazienti trattati con placebo.

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

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

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

Uno studio di 24 settimane controllato con placebo è stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di sitagliptin (100 mg una volta al giorno) aggiunto a insulina (ad una dose stabile per almeno 10 settimane) con o senza metformina (almeno 1.500 mg). Nei pazienti che assumevano insulina premiscelata, la dose media giornaliera è stata di 70,9 U/die. Nei pazienti che assumevano insulina non premiscelata (ad azione intermedia/a lunga durata d'azione), la dose media giornaliera è stata di 44,3 U/die. L'aggiunta di sitagliptin all'insulina ha indotto significativi miglioramenti nei parametri glicemici. Non c'è stata alcuna variazione significativa del peso corporeo rispetto al basale in entrambi i gruppi.

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

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

Studio	HbA_{1c} (%) valore medio al basale	Variazione media della HbA_{1c} (%) dal basale[†]	Variazione media corretta per placebo della HbA_{1c} (%)[‡] (95 % IC)
Studi in Monoterapia			
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno [§] (N=193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8, -0,4)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno (N=229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0, -0,6)
Studi con Terapia di Associazione			
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia in corso con metformina (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia in corso con pioglitazone (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia in corso con glimepiride (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia in corso con glimepiride + metformina (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia in corso con pioglitazone + metformina [#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0, -0,5)
Terapia iniziale (2 volte al giorno) : Sitagliptin 50 mg + Metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Terapia iniziale (2 volte al giorno) : Sitagliptin 50 mg + Metformina 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)

Studio	HbA _{1c} (%) valore medio al basale	Variatione media della HbA _{1c} (%) dal basale [†]	Variatione media corretta per placebo della HbA _{1c} (%) [†] (95 % IC)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad una terapia in corso con insulina (+/- metformina) (N=305)	8,7	-0,6 [‡]	-0,6 ^{‡,¶} (-0,7, -0,4)

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

[†] Medie dei minimi quadrati aggiustate per precedente terapia ipoglicemica e valore al basale.

[‡] p < 0,001 paragonata a placebo o placebo + terapia di associazione.

[§] HbA_{1c} (%) a 18 settimane.

^{||} HbA_{1c} (%) a 24 settimane.

[#] HbA_{1c} (%) a 26 settimane.

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

Uno studio a 24 settimane con controllo attivo (metformina) è stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di sitagliptin 100 mg una volta al giorno (N=528) confrontato con metformina (N=522) in pazienti che non avevano un adeguato controllo della glicemia con dieta ed esercizio fisico e che non erano in terapia anti-iperglicemica (senza terapia da almeno 4 mesi). La dose media di metformina è stata approssimativamente di 1.900 mg al giorno. La riduzione della HbA_{1c} rispetto ai valori medi basali di 7,2 % è stata di -0,43 % per sitagliptin e -0,57 % per metformina (analisi per protocollo). L'incidenza globale di reazioni avverse gastrointestinali considerate correlate con il farmaco nei pazienti trattati con sitagliptin è stata del 2,7 % rispetto al 12,6 % nei pazienti trattati con metformina. L'incidenza di ipoglicemia non è stata significativamente differente tra i gruppi di trattamento (sitagliptin, 1,3 %; metformina, 1,9 %). Il peso corporeo è diminuito in entrambi i gruppi rispetto al valore basale (sitagliptin, -0,6 kg; metformina -1,9 kg).

In uno studio di confronto su efficacia e sicurezza relativo all'aggiunta di sitagliptin 100 mg una volta al giorno o glipizide (una sulfonilurea) in pazienti con controllo glicemico inadeguato in monoterapia con metformina, sitagliptin è risultato simile a glipizide nel ridurre l'HbA_{1c}. La dose media di glipizide utilizzata nel gruppo di confronto è stata di 10 mg/die con circa il 40 % dei pazienti che richiedevano una dose di glipizide di ≤ 5 mg/die per tutto lo studio. Tuttavia, i pazienti nel gruppo sitagliptin sono andati incontro ad un numero maggiore di interruzioni per assenza di efficacia rispetto al gruppo glipizide. I pazienti trattati con sitagliptin hanno mostrato una diminuzione media significativa di peso corporeo dal valore basale, rispetto a un aumento di peso significativo riscontrato nei pazienti in terapia con glipizide (-1,5 vs +1,1 kg). In questo studio, il rapporto proinsulina/insulina, un marker di efficienza di sintesi e rilascio dell'insulina, è migliorato con sitagliptin ed è peggiorato con il trattamento con glipizide. L'incidenza dell'ipoglicemia nel gruppo sitagliptin (4,9 %) è risultata significativamente inferiore a quella nel gruppo glipizide (32,0 %).

Uno studio della durata di 24 settimane controllato con placebo che ha coinvolto 660 pazienti è stato disegnato per valutare l'efficacia nel risparmio di insulina e la sicurezza di sitagliptin (100 mg una volta al giorno) aggiunto a insulina glargine con o senza metformina (almeno 1.500 mg) durante l'intensificazione della terapia con insulina. Il valore al basale di HbA_{1c} era di 8,74 % e la dose di insulina al basale era di 37 UI/die. I pazienti venivano istruiti a titolare la dose di insulina glargine in base ai valori di glucosio a digiuno misurati mediante *fingerstick*. Alla settimana 24, l'aumento della dose giornaliera di insulina è stato di 19 UI/die nei pazienti trattati con sitagliptin e 24 UI/die nei pazienti trattati con placebo. La riduzione di HbA_{1c} nei pazienti trattati con sitagliptin e insulina (con o senza metformina) è stata di -1,31 % rispetto a -0,87 % nei pazienti trattati con placebo e insulina (con o senza metformina), una differenza di -0,45 % [IC al 95 %: -0,60, -0,29]. L'incidenza di ipoglicemia è stata del 25,2 % nei pazienti trattati con sitagliptin e insulina (con o senza metformina).

e del 36,8 % nei pazienti trattati con placebo e insulina (con o senza metformina). La differenza era principalmente dovuta ad una più alta percentuale di pazienti nel gruppo placebo che avevano presentato 3 o più episodi di ipoglicemia (9,4 vs. 19,1 %). Non c'è stata alcuna differenza nell'incidenza di ipoglicemia severa.

Uno studio di confronto tra sitagliptin 25 o 50 mg una volta al giorno e glipizide da 2,5 a 20 mg/die è stato effettuato in pazienti con compromissione renale da moderata a severa. Questo studio ha coinvolto 423 pazienti con compromissione renale cronica (velocità di filtrazione glomerulare stimato < 50 mL/min). Dopo 54 settimane, la riduzione media della HbA_{1c} rispetto ai valori basali è stata di -0,76 % con sitagliptin e -0,64 % con glipizide (analisi per protocollo). In questo studio, il profilo di efficacia e di sicurezza di sitagliptin 25 o 50 mg una volta al giorno è stato generalmente simile a quello osservato in altri studi in monoterapia effettuati in pazienti con funzionalità renale normale. L'incidenza di ipoglicemia nel gruppo sitagliptin (6,2 %) è stata significativamente più bassa rispetto a quella osservata nel gruppo glipizide (17,0 %). C'è stata anche una differenza significativa tra i gruppi riguardo alla variazione rispetto al basale del peso corporeo (sitagliptin -0,6 kg; glipizide +1,2 kg).

Un altro studio di confronto tra sitagliptin 25 mg una volta al giorno e glipizide da 2,5 a 20 mg/die è stato condotto su 129 pazienti con ESRD che erano in dialisi. Dopo 54 settimane, la riduzione media della HbA_{1c} rispetto ai valori basali è stata di -0,72 % con sitagliptin e -0,87 % con glipizide. In questo studio, il profilo di efficacia e di sicurezza di sitagliptin 25 mg una volta al giorno è stato generalmente simile a quello osservato in altri studi in monoterapia effettuati in pazienti con funzionalità renale normale. L'incidenza di ipoglicemia non è stata significativamente differente tra i gruppi di trattamento (sitagliptin, 6,3 %; glipizide, 10,8 %).

In un altro studio che ha coinvolto 91 pazienti con diabete di tipo 2 e con compromissione renale cronica (clearance della creatinina < 50 mL/min), la sicurezza e la tollerabilità del trattamento con sitagliptin 25 o 50 mg una volta al giorno sono state generalmente simili al placebo. Inoltre, in pazienti con funzionalità renale normale, dopo 12 settimane, le riduzioni medie di HbA_{1c} (sitagliptin -0,59 %; placebo -0,18 %) e FPG (sitagliptin -25,5 mg/dL; placebo -3,0 mg/dL) sono state generalmente simili a quelle osservate in altri studi in monoterapia (vedere paragrafo 5.2).

TECOS è stato uno studio randomizzato condotto su 14.671 pazienti nella popolazione iniziale da trattare (*intention-to-treat*) con valori di HbA_{1c} compresi tra ≥6,5 e 8,0% e con malattia CV accertata trattati con sitagliptin (7.332) 100 mg al giorno (o 50 mg al giorno se il valore basale di eGFR era ≥30 e <50 mL/min/1,73 m²) o placebo (7.339) aggiunti alla terapia solitamente utilizzata per il raggiungimento dei valori standard regionali per l'HbA_{1c} e per i fattori di rischio CV. I pazienti con eGFR <30 mL/min/1,73 m² non dovevano essere arruolati nello studio. La popolazione dello studio comprendeva 2.004 pazienti di età ≥75 anni e 3.324 pazienti con compromissione renale (eGFR <60 mL/min/1,73 m²).

Nel corso dello studio, la differenza media stimata (SD) globale della HbA_{1c} tra i gruppi sitagliptin e placebo è stata di 0,29% (0,01), IC al 95% (-0,32, -0,27); p<0,001.

L'*endpoint* primario cardiovascolare era un composito di prima insorgenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per angina instabile. Gli endpoint secondari cardiovascolari comprendevano la prima insorgenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale; prima insorgenza dei singoli componenti dell'*endpoint* primario composito; morte per qualunque causa; e ricoveri in ospedale per insufficienza cardiaca congestizia.

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

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

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Rapporto di rischio (IC al 95%)	Valore p [†]
	N (%)	Tasso d'incidenza per 100 pazienti -anno*	N (%)	Tasso d'incidenza per 100 pazienti -anno*		
Analisi nella popolazione iniziale da trattare (intention-to-treat)						
Numero di pazienti	7.332		7.339			
Endpoint primario composito (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per angina instabile)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Endpoint secondario composito (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Outcome secondario						
Morte cardiovascolare	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,18)	0,711
Tutti gli infarti miocardici (fatali e non-fatali)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Tutti gli ictus (fatali e non-fatali)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Ospedalizzazione per angina instabile	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Morte per qualunque causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,13)	0,875
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

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

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

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

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio di 54 settimane in doppio cieco per valutare l'efficacia e la sicurezza di sitagliptin 100 mg una volta al giorno nei pazienti pediatrici (da 10 a 17 anni di età) con diabete di tipo 2 che non erano in terapia anti-iperglicemica da almeno 12 settimane (con HbA_{1c} da 6,5 % a 10 %) o che erano in terapia con una dose stabile di insulina da almeno 12 settimane (con HbA_{1c} da 7 % a 10 %). I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con sitagliptin 100 mg una volta al giorno o con placebo per 20 settimane.

Il valore medio al basale di HbA_{1c} è stato di 7,5 %. Il trattamento con sitagliptin 100 mg non ha fornito un miglioramento significativo di HbA_{1c} a 20 settimane. La riduzione di HbA_{1c} nei pazienti trattati con sitagliptin (N=95) è stata dello 0,0 % rispetto allo 0,2 % nei pazienti trattati con placebo (N=95), una differenza di -0,2 % (IC 95 %: -0,7; 0,3). Vedere paragrafo 4.2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di una dose da 100 mg a soggetti sani, sitagliptin è stato assorbito rapidamente, con il picco di concentrazioni plasmatiche (T_{max} mediana) da 1 fino a 4 ore dalla somministrazione, l'AUC plasmatica media di sitagliptin è stata di 8,52 μM•ora, la C_{max} è stata di

950 nM. La biodisponibilità assoluta di sitagliptin è di circa 87 %. Poiché la somministrazione concomitante di un pasto ad alto contenuto lipidico con sitagliptin non ha avuto effetti sulla farmacocinetica, Ristaben può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Dopo una dose di [^{14}C]sitagliptin per os, circa il 16 % della radioattività è stata escreta come metaboliti di sitagliptin. Sono state rinvenute tracce di sei metaboliti di sitagliptin e non si prevede che essi contribuiscano all'attività DPP-4 inibitoria plasmatica di sitagliptin. Studi *in vitro* hanno indicato che l'enzima primariamente responsabile per il limitato metabolismo di sitagliptin è il CYP3A4, con un contributo del CYP2C8.

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

Eliminazione

Dopo la somministrazione di una dose di [^{14}C]sitagliptin per via orale a soggetti sani, circa il 100 % della radioattività somministrata è stata eliminata nelle feci (13 %) o nelle urine (87 %) entro una settimana dalla somministrazione. Il $t_{1/2}$ terminale apparente dopo una dose di 100 mg di sitagliptin per via orale è stato di circa 12,4 ore. Sitagliptin si accumula solo in minima parte con dosi multiple. La clearance renale è stata di circa 350 mL/min.

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

Caratteristiche dei pazienti

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

Compromissione renale

È stato condotto uno studio a dose singola in aperto per valutare la farmacocinetica di una dose ridotta di sitagliptin (50 mg) in pazienti con vari gradi di compromissione renale cronica rispetto a soggetti sani di controllo. Lo studio ha incluso pazienti con compromissione renale lieve, moderata e severa e pazienti con ESRD in emodialisi. In aggiunta, gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di sitagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 e con compromissione renale lieve,

moderata o severa (inclusa ESRD) sono stati valutati utilizzando l'analisi farmacocinetica di popolazione.

Rispetto a soggetti sani di controllo, l'AUC plasmatica di sitagliptin è aumentata rispettivamente di circa 1,2 volte e 1,6 volte in pazienti con compromissione renale lieve (GFR da ≥ 60 a < 90 mL/min) e in pazienti con compromissione renale moderata (GFR da ≥ 45 a < 60 mL/min). Poiché gli aumenti di tale entità non sono clinicamente rilevanti, in questi pazienti non è necessario un adattamento del dosaggio.

L'AUC plasmatica di sitagliptin è aumentata di circa 2 volte in pazienti con compromissione renale moderata (GFR da ≥ 30 a < 45 mL/min) e di circa 4 volte in pazienti con compromissione renale severa (GFR < 30 mL/min), inclusi pazienti con ESDR in emodialisi. Sitagliptin è stato rimosso in misura limitata dall'emodialisi (13,5 % nel corso di una seduta di emodialisi da 3 a 4 ore a cominciare da 4 ore post-dose). Per ottenere concentrazioni plasmatiche di sitagliptin simili a quelle che si hanno nei pazienti con funzionalità renale normale, sono raccomandati dosaggi più bassi nei pazienti con GFR < 45 mL/min (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (punteggio di Child-Pugh ≤ 9), non è necessario alcun adattamento della dose per Ristaben. Non c'è esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica severa (punteggio di Child-Pugh > 9). Tuttavia, poiché sitagliptin viene eliminato in primo luogo per via renale, non è previsto che la compromissione epatica severa influenzi la farmacocinetica di sitagliptin.

Anziani

Non è richiesto alcun adattamento della dose in base all'età. L'età non ha avuto un impatto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di sitagliptin in base ai dati di un'analisi di farmacocinetica di popolazione di fase I e di fase II. Negli anziani (da 65 a 80 anni) sono state osservate concentrazioni plasmatiche di sitagliptin superiori di circa il 19 % rispetto ai giovani.

Popolazione pediatrica

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

Altre caratteristiche dei pazienti

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

sistemica nell'uomo, è stata inoltre osservata a livello istologico una degenerazione del muscolo scheletrico da molto lieve a lieve. Un livello senza effetto per questi eventi è stato trovato ad un'esposizione pari a 6 volte il livello di esposizione clinica.

Sitagliptin non ha mostrato genotossicità negli studi preclinici. Sitagliptin non è stato carcinogenico nei topi. Nei ratti vi è stato un aumento dell'incidenza di adenomi e carcinomi epatici a livelli di esposizione sistemica pari a 58 volte l'esposizione nell'uomo. Poiché è stato mostrato che l'epatotossicità è correlata con l'induzione di neoplasie epatiche nel ratto, questo aumento dell'incidenza dei tumori epatici nel ratto è probabilmente secondario alla tossicità epatica cronica che si verifica a queste dosi elevate.

A causa dell'ampio margine di sicurezza (19 volte a questo livello senza effetto), queste lesioni neoplastiche non sono considerate rilevanti rispetto alle circostanze di esposizione nell'uomo.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

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

Rivestimento della compressa:

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opachi (PVC/PE/PVDC e alluminio). Confezioni da 14, 28, 30, 56, 84, 90 o 98 compresse rivestite con film e 50 x 1 compresse rivestite con film in blister divisibile per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

Ristaben 25 mg compresse rivestite con film

EU/1/10/621/001
EU/1/10/621/002
EU/1/10/621/003
EU/1/10/621/004
EU/1/10/621/005
EU/1/10/621/006
EU/1/10/621/019
EU/1/10/621/020

Ristaben 50 mg compresse rivestite con film

EU/1/10/621/007
EU/1/10/621/008
EU/1/10/621/009
EU/1/10/621/010
EU/1/10/621/011
EU/1/10/621/012
EU/1/10/621/021
EU/1/10/621/022

Ristaben 100 mg compresse rivestite con film

EU/1/10/621/013
EU/1/10/621/014
EU/1/10/621/015
EU/1/10/621/016
EU/1/10/621/017
EU/1/10/621/018
EU/1/10/621/023
EU/1/10/621/024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 marzo 2010

Data del rinnovo più recente: 16 dicembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

BIOTON S.A.
Macierzysz, ul. Poznańska 12
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polonia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).