DYGLI®-50/100 TABLETS

Sitagliptin Tablets USP 50/100 mg

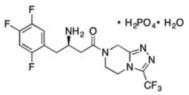
COMPOSITION:

Each film coated tablet contains: Sitagliptin Phosphate (as Monohydrate) USP equivalent to Sitagliptin 50 mg

Each film coated tablet contains: Sitagliptin Phosphate (as Monohydrate) USP equivalent to Sitagliptin 100 mg

DESCRIPTION:

Sitagliptin Tablets contain sitagliptin phosphate, an orally-active inhibitor of the dipeptidyl peptidase4 (DPP-4) enzyme. Sitagliptin phosphate monohydrate is described chemically as 7-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5trifluorophenyl)butyl]-5,6,7,8-tetrahydro-3-(trifluoromethyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine phosphate (1:1) monohydrate. The empirical formula is C16H15F6N5OH3PO4H2O and the molecular weight is 523.32. The structural formula is:



PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors, **ATC code:** A10BH01

Mechanism of action: Sitagliptin is a member of a class of oral anti-hyperglycemic agents called dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors. The improvement in glycaemic control observed with this medicinal product may be mediated by enhancing the levels of active incretin hormones. In cretin hormones, including glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose dependent insulintropic polypeptide (GIP), are released by the intestine throughout the day, and levels are increased in response to a meal. The incretins are part of an endogenous system involved in the physiologic regulation of glucose homeostasis. When blood glucose concentrations are normal or elevated, GLP-1 and GIP increase insulin synthesis and release from pancreatic beta cells by intracellular signaling pathways involving cyclic AMP. Treatment with GLP-1 or with DPP-4 inhibitors in animal models of type 2 diabetes has been demonstrated to improve beta cell responsiveness to glucose and stimulate insulin biosynthesis and release. With higher insulin levels, tissue glucose uptake is enhanced. In addition, GLP-1 lowers glucagon secretion from pancreatic alpha cells. Decreased glucagon concentrations, along with higher insulin levels, lead to reduced hepatic glucose production, resulting in a decrease in blood glucose levels. The effects of GLP-1 and GIP are glucose-dependent such that when blood glucose concentrations are low, stimulation of insulin release and suppression of glucagon secretion by GLP-1 are not observed. For both GLP-1 and GIP, stimulation of insulin release is enhanced as glucose rises above normal concentrations. Further, GLP-1 does not impair the normal glucagon response to hypoglycemia. The activity of GLP-1 and GIP is limited by the DPP-4 enzyme, which rapidly hydrolyzes the in cretin hormones to produce inactive products. Sitagliptin prevents the hydrolysis of incretion hormones by DPP-4, thereby increasing plasma concentrations of the active forms of GLP-1 and GIP. By enhancing active incretin levels, sitagliptin increases insulin release and decreases glucagon levels in a glucose dependent manner

Drug Action: Inhibits dipeptidylpeptidase-4 to increase insulin secretion and lower glucagon secretion

Paediatric population: The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with sitagliptin in one or more subsets of the paediatric population in type 2 diabetes mellitus

Pharmacokinetic properties:

Absorption: Following oral administration of a 100-mg dose to healthy subjects, sitagliptin was rapidly absorbed, with peak plasma concentrations (median Tmax) occurring 1 to 4 hours post-dose, mean plasma AUC of sitagliptin was 8.52 μMhr, Cmax was 950 nM. The absolute bioavailability of sitagliptin is approximately 87 %. Since co-administration of a high-fat meal with sitagliptin had no effect on the pharmacokinetics, sitagliptin may be administered with or without food. Plasma AUC of sitagliptin increased in a dose-proportional manner. Dose-proportionality was not established for Cmax and C24hr

Distribution: The mean volume of distribution at steady state following a single 100-mg intravenous dose of sitagliptin to healthy subjects is approximately 198 litres. The fraction of sitagliptin reversibly bound to plasma proteins is low (38 %)

Biotransformation: Sitagliptin is primarily eliminated unchanged in urine, and metabolism is a minor pathway. Approximately 79 % of sitagliptin is excreted unchanged in the urine. Following a [^{14}C]sitagliptin oral dose, approximately 16 % of the radioactivity was excreted as metabolites of sitagliptin

Elimination: Following administration of an oral [^{14}C]sitagliptin dose to healthy subjects, approximately 100 % of the administered radioactivity was eliminated in faeces (13 %) or urine (87 %) within one week of dosing. The apparent terminal t1/2 following a 100-mg oral dose of sitagliptin was approximately 12.4 hours. Sitagliptin accumulates only minimally with multiple doses. The renal clearance was approximately 350 ml/min

THERAPEUTIC INDICATIONS: For adult patients with type 2 diabetes mellitus, Sitagliptin is indicated to improve glycaemic control: as monotherapy 1) in patients inadequately controlled by diet and exercise alone and for whom metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance. as dual oral therapy in combination with 2) metformin when diet and exercise plus metformin alone do not provide adequate glycaemic control. 3) a sulphonylurea when diet and exercise plus maximal tolerated dose of a sulphonylurea alone do not provide adequate glycaemic control and when metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance. 4) a peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) agonist (i.e. a thiazolidinedione) when use of a PPARγ agonist is appropriate and when diet and exercise plus the PPARγ agonist alone do not provide adequate glycaemic control. as triple oral therapy in combination with 5) a sulphonylurea and metformin when diet and exercise plus dual therapy with these medicinal products do not provide adequate glycaemic control. 6)a PPARγ agonist and metformin when use of a PPARγ agonist is appropriate and when diet and exercise plus dual therapy with these medicinal products do not provide adequate glycaemic control sitagliptin is also indicated as add-on to insulin (with or without metformin) when diet and exercise plus stable dose of insulin do not provide adequate glycaemic control

By Mouth: Adult: 100 mg once daily

Dose Adjustments Due To Interactions: Dose of concomitant sulfonylurea or insulin may need to be reduced

POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:

Posology: The dose is 100 mg sitagliptin once daily. When used in combination with metformin and/or a PPARγ agonist, the dose of metformin and/or PPARγ agonist should be maintained, and Sitagliptin administered concomitantly. When Sitagliptin is used in combination with a sulphonylurea or with insulin, a lower dose of the sulphonylurea or insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia If a dose of sitagliptin is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. A double dose should not be taken on the same day

Special populations:

Renal impairment: When considering the use of sitagliptin in combination with another anti-diabetic medicinal product, its conditions for use in patients with renal impairment should be checked. For patients with mild renal impairment (creatinine clearance [CrCl] ≥ 50 ml/min), no dose adjustment is required. For patients with moderate renal impairment (CrCl ≥ 30 to < 50 mL/min), the dose of Sitagliptin is 50 mg once daily. For patients with severe renal impairment (CrCl <30 mL/min) or with end-stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis or peritoneal dialysis, the dose of Sitagliptin is 25 mg once daily. Treatment may be administered without regard to the timing of dialysis. Because there is a dosage adjustment based upon renal function, assessment of renal function is recommended prior to initiation of Sitagliptin and periodically thereafter

Hepatic impairment: No dose adjustment is necessary for patients with mild to moderate hepatic impairment. Sitagliptin has not been studied in patients with severe hepatic impairment and care should be exercised .However, because sitagliptin is primarily renally eliminated, severe hepatic impairment is not expected to affect the pharmacokinetics of sitagliptin

Elderly: No dose adjustment is necessary based on age

Paediatric population: The safety and efficacy of sitagliptin in children and adolescents under 18 years of age have not yet been established No data are available.

METHOD OF ADMINISTRATION: Sitagliptin can be taken with or without food

CONTRAINDICATIONS: Hypersensitivity to the active substance, Ketoacidosis

SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

General: Sitagliptin should not be used in patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis Sitagliptin should not be used in patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis

Acute pancreatitis: Use of DPP-4 inhibitors has been associated with a risk of developing acute pancreatitis. Patients should be informed of the characteristic symptom of acute pancreatitis: persistent, severe abdominal pain. Resolution of pancreatitis has been observed after discontinuation of sitagliptin (with or without supportive treatment), but very rare cases of necrotising or haemorrhagic pancreatitis and/or death have been reported. If pancreatitis is suspected, Sitagliptin and other potentially suspect medicinal products should be discontinued; if acute pancreatitis is confirmed, Sitagliptin should not be restarted. Caution should be exercised in patients with a history of pancreatitis

Hypoglycaemia when used in combination with other anti-hyperglycaemic medicinal products

In clinical trials of Sitagliptin as monotherapy and as part of combination therapy with medicinal products not known to cause hypoglycaemia (i.e. metformin and/or a PPARγ agonist), rates of hypoglycaemia reported with sitagliptin were similar to rates in patients taking placebo. Hypoglycaemia has been observed when sitagliptin was used in combination with insulin or a sulphonylurea. Therefore, to reduce the risk of hypoglycaemia, a lower dose of sulphonylurea or insulin may be considered

Renal impairment: Sitagliptin is renally excreted. To achieve plasma concentrations of sitagliptin similar to those in patients with normal renal function, lower dosages are recommended in patients with moderate and severe renal impairment, as well as in ESRD patients requiring haemodialysis or peritoneal dialysis .When considering the use of sitagliptin in combination with another anti-diabetic medicinal product, its conditions for use in patients with renal impairment should be checked

Hypersensitivity reactions: Post-marketing reports of serious hypersensitivity reactions in patients treated with sitagliptin have been reported. These reactions include anaphylaxis, angioedema, exfoliative skin conditions including Stevens - Johnson syndrome. Onset of these reactions occurred within the first 3 months after initiation of treatment, with some reports occurring after the first dose. If a hypersensitivity reaction is suspected, Sitagliptin should be discontinued. Other potential causes for the event should be assessed, and alternative treatment for diabetes initiated

Bullous pemphigoid: There have been post-marketing reports of bullous pemphigoid in patients taking DPP-4 inhibitors including sitagliptin. If bullous pemphigoid is suspected, Sitagliptin should be discontinued

INTERACTION WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS AND OTHER FORMS OF INTERACTION

Effects of other medicinal products on Sitagliptin: Clinical data described below suggest that the risk for clinically meaningful interactions by co-administered medicinal products is low

In vitro studies indicated that the primary enzyme responsible for the limited metabolism of sitagliptin is CYP3A4, with contribution from CYP2C8. In patients with normal renal function, metabolism, including via CYP3A4, plays only a small role in the clearance of sitagliptin. Metabolism may play a more significant role in the elimination of sitagliptin in the setting of severe renal impairment or end-stage renal disease (ESRD). For this reason, it is possible that potent CYP3A4 inhibitors (i.e. ketoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycin) could alter the pharmacokinetics of sitagliptin in patients with severe renal impairment or ESRD. The effect of potent CYP3A4 inhibitors in the setting of renal impairment has not been assessed in a clinical study

In vitro transport studies showed that sitagliptin is a substrate for p-glycoprotein and organic anion transporter-3 (OAT3). OAT3 mediated transport of sitagliptin was inhibited *in vitro* by probenecid, although the risk of clinically meaningful interactions is considered to be low. Concomitant administration of OAT3 inhibitors has not been evaluated *in vivo*

Metformin: Co-administration of multiple twice-daily doses of 1,000 mg metformin with 50 mg sitagliptin did not meaningfully alter the pharmacokinetics of sitagliptin in patients with type 2 diabetes

Ciclosporin: A study was conducted to assess the effect of ciclosporin, a potent inhibitor of p-glycoprotein, on the pharmacokinetics of sitagliptin. Co-administration of a single 100 mg oral dose of sitagliptin and a single 600 mg oral dose of ciclosporin increased the AUC and C_{max} of sitagliptin by approximately 29 % and 68 %, respectively. These changes in sitagliptin pharmacokinetics were not considered to be clinically meaningful. The renal clearance of sitagliptin was not meaningfully altered. Therefore, meaningful interactions would not be expected with other p-glycoprotein inhibitors

Effects of sitagliptin on other medicinal products:

Digoxin: Sitagliptin had a small effect on plasma digoxin concentrations. Following administration of 0.25 mg digoxin concomitantly with 100 mg of sitagliptin daily for 10 days, the plasma AUC of digoxin was increased on average by 11 %, and the plasma C_{max} on average by 18 %. No dose adjustment of digoxin is recommended. However, patients at risk of digoxin toxicity should be monitored for this when sitagliptin and digoxin are administered concomitantly

In vitro data suggest that sitagliptin does not inhibit nor induce CYP450 isoenzymes. In clinical studies, sitagliptin did not meaningfully alter the pharmacokinetics of metformin, glyburide, simvastatin, rosiglitazone, warfarin, or oral contraceptives, providing *in vivo* evidence of a low propensity for causing interactions with substrates of CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, and organic cationic transporter (OCT). Sitagliptin may be a mild inhibitor of p-glycoprotein *in vivo*

FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION

Pregnancy: Avoid—toxicity in animal studies

Breast Feeding: Avoid—present in milk in animal studies

Renal Impairment: Reduce dose to 50 mg once daily if eGFR 30–50 mL/minute/1.73m2. Reduce dose to 25mg once daily if eGFR less than 30 mL/minute/1.73m2

Pregnancy: There are no adequate data from the use of sitagliptin in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity at high doses. The potential risk for humans is unknown. Dueto lack of human data, Sitagliptin should not be used during pregnancy

Breast-feeding: It is unknown whether sitagliptin is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of sitagliptin in breast milk. Sitagliptin should not be used during breast-feeding

Fertility: Animal data do not suggest an effect of treatment with sitagliptin on male and female fertility. Human data are lacking

Effects on ability to drive and use machines: Sitagliptin has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, when driving or using machines, it should be taken into account that dizziness and somnolence have been reported.In addition, patients should be alerted to the risk of hypoglycaemia when Sitagliptin is used in combination with a sulphonylurea or with insulin

UNDESIRABLE EFFECTS

SIDE-EFFECTS

- **Common or very common:** Gastro-intestinal disturbances, nasopharyngitis pain, peripheral oedema, upper respiratory tract infection
- **Uncommon**: Anorexia, dizziness, drowsiness, dry mouth, headache, hypoglycaemia, osteoarthritis

Frequency not known: Cutaneous vasculitis . pancreatitis . rash . Stevens-Johnson syndrome

SIDE-EFFECTS, FURTHER INFORMATION:

Pancreatitis Discontinue if symptoms of acute pancreatitis (persistent, severe abdominal pain)

TECOS Cardiovascular Safety Study:

Common or very common Gastro-intestinal disturbances,nasopharyngitis pain, peripheral oedemam, upper respiratory tract infection

Uncommon Anorexia, dizziness, drowsiness, dry mouth, headache, hypoglycaemia, osteoarthritis

Frequency not known Cutaneous vasculitis. pancreatitis. rash. Stevens-Johnson syndrome

Side-Effects, Further Information: Pancreatitis Discontinue if symptoms of acute pancreatitis (persistent, severe abdominal pain)

Description of selected adverse reactions: In addition to the drug-related adverse experiences described above, adverse experiences reported regardless of causal relationship to medication and occurring in at least 5 % and more commonly in patients treated with sitagliptin included upper respiratory tract infection and nasopharyngitis. Additional adverse experiences reported regardless of causal relationship to medication that occurred more frequently in patients treated with sitagliptin (not reaching the 5 % level, but occurring with an incidence of > 0.5 % higher with sitagliptin than that in the control group) included osteoarthritis and pain in extremity. Some adverse reactions were observed more frequently in studies of combination use of sitagliptin with other anti-diabetic medicinal products than in studies of sitagliptin monotherapy. These included hypoglycaemia (frequency very common with the combination of sulphonylurea and metformin), influenza (common with insulin (with or without metformin)), nausea and vomiting (common with metformin), flatulence (common with metformin or pioglitazone), constipation (common with the combination of sulphonylurea and metformin), peripheral oedema (common with pioglitazone or the combination of pioglitazone and metformin), somnolence and diarrhoea (uncommon with metformin), and dry mouth (uncommon with insulin (with or without metformin)

TECOS Cardiovascular Safety Study: The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin (TECOS) included 7,332 patients treated with sitagliptin, 100 mg daily (or 50 mg daily if the baseline eGFR was ≥ 30 and < 50 mL/min/1.73 m2), and 7,339 patients treated with placebo in the intention-to-treat population. Both treatments were added to usual care targeting regional standards for HbA1c and CV risk factors. The overall incidence of serious adverse events in patients receiving sitagliptin was similar to that in patients receiving placebo. In the intention-to-treat population, among patients who were using insulin and/or a sulfonylurea at baseline, the incidence of severe hypoglycaemia was 2.7 % in sitagliptin-treated patients and 2.5 % in placebo-treated patients; among patients who were not using insulin and/or a sulfonylurea at baseline, the incidence of severe hypoglycaemia was 1.0 % in sitagliptin-treated patients and 0.7 % in placebo-treated patients. The incidence of adjudication-confirmed pancreatitis events was 0.3 % in sitagliptin-treated patients and 0.2 % in placebo-treated patients

OVERDOSE: During controlled clinical trials in healthy subjects, single doses of up to 800 mg sitagliptin were administered. Minimal increases in QTc, not considered to be clinically relevant, were observed in one study at a dose of 800 mg sitagliptin. There is no experience with doses above 800 mg in clinical studies. In Phase I multiple-dose studies, there were no dose-related clinical adverse reactions observed with sitagliptin with doses of up to 600 mg per day for periods of up to 10 days and 400 mg per day for periods of up to 28 days. In the event of an overdose, it is reasonable to employ the usual supportive measures, e.g., remove unabsorbed material from the gastrointestinal tract, employ clinical monitoring (including obtaining an electrocardiogram), and institute supportive therapy if required

Sitagliptin is modestly dialysable. In clinical studies, approximately 13.5 % of the dose was removed over a 3- to 4-hour haemodialysis session. Prolonged haemodialysis may be considered if clinically appropriate. It is not known if sitagliptin is dialysable by peritoneal dialysis

STORAGE: Store in the original package below 30°C. Keep out of reach of children

SHELF-LIFE: 24 Months

MEDICAL CLASSIFICATION: Prescription Medicine

PRESENTATIONS: Alu-Alu Blister Packing: 3 X 10's Tablets

Mfg.Lic.No.: TN/ DRUGS/00002269

DATE OF PUBLICATION OR REVIEW: Sep 13th 2019.

PRISMA
A RAY OF HOPE

Manufactured for:
Prisma Pharma FZE
P. O. Box 17269
Jebel Ali Free Zone
Dubai, U.A.E.

Manufactured by:
Bafna Pharmaceuticals Ltd.
147, Madhavaram Redhills High Rd
Grantlyon Village
Chennai - 600052, India

BFT 457 LF

Length (210mm) x Height (297mm)

DYGLI®-50/100 COMPRIMÉS

Comprimés Sitagliptin USP 50/100 mg

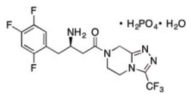
COMPOSITION:

Chaque comprimé pelliculé contient: Phosphate de sitagliptine (sous forme de monohydrate) USP équivalent à 50 mg de sitagliptine

Chaque comprimé pelliculé contient: Phosphate de sitagliptine (sous forme de monohydrate) USP équivalent à 100 mg de sitagliptine

DESCRIPTION:

Les comprimés de sitagliptine contiennent du phosphate de sitagliptine, un inhibiteur actif par voie orale de l'enzyme dipeptidyl peptidase4 (DPP-4). Le monohydrate de phosphate de sitagliptine est décrit chimiquement comme étant le monohydrate de 7-[(3R)-3-amino-1-oxo-3-oxo-4-(2,4,5trifluorophényl)butyl]-5,6,7,8-tétrahydro-3-(trifluorométhyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine phosphate (1:1). La formule empirique est la suivante $C_{16}H_{15}F_6N_5OH_3PO_4H_2O$ et le poids moléculaire est de 523,32. La formule structurelle est:



PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Médicaments utilisés dans le diabète, inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). **Code ATC:** A10BH01.

Mécanisme d'action: La sitagliptine fait partie d'une classe d'agents antihyperglycémiants oraux appelés inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). L'amélioration du contrôle glycémique observée avec ce médicament peut être médiée par l'augmentation des niveaux d'hormones d'incrémentation actives. Dans les hormones crétines, y compris le peptide de type glucagon-1 (GLP-1) et Le peptide insulinotrope dépendant du glucose (GIP), sont libérées par l'intestin tout au long de la journée et les taux augmentent en réponse à un repas. Les incrétines font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque les concentrations de glucose sanguin sont normales ou élevées, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse de l'insuline et la libération des cellules bêta pancréatiques par les voies de signalisation intracellulaires impliquant l'AMP cyclique. Il a été démontré que le traitement au GLP-1 ou aux inhibiteurs de la DPP-4 dans les modèles animaux du diabète de type 2 améliore la sensibilité des cellules bêta au glucose et stimule la biosynthèse et la libération de l'insuline. Avec des taux d'insuline plus élevés, l'absorption tissulaire de glucose est améliorée. De plus, le GLP-1 réduit la sécrétion de glucagon des cellules alpha pancréatiques. La diminution des concentrations de glucagon et l'augmentation des taux d'insuline entraînent une diminution de la production hépatique de glucose, ce qui entraîne une baisse de la glycémie. Les effets du GLP-1 et du GIP dépendent du glucose, de sorte que lorsque les concentrations de glucose sanguin sont faibles, la stimulation de la libération d'insuline et la suppression de la sécrétion de glucagon par le GLP-1 ne sont pas observées. Pour le GLP-1 et le GIP, la stimulation de la libération d'insuline est accrue lorsque le glucose dépasse les concentrations normales. De plus, le GLP-1 n'altère pas la réponse normale du glucagon à l'hypoglycémie. L'activité du GLP-1 et du GIP est limitée par l'enzyme DPP-4, qui hydrolyse rapidement les hormones crétines pour produire des produits inactifs. La sitagliptine empêche l'hydrolyse des hormones d'incrémentation par DPP-4, augmentant ainsi les concentrations plasmatiques des formes actives du GLP-1 et du GIP. En augmentant les niveaux d'incrétines actives, la sitagliptine augmente la libération d'insuline et diminue les niveaux de glucagon d'une manière qui dépend du glucose

Action en matière de drogue: Inhibe la dipeptidylpeptidase-4 pour augmenter la sécrétion d'insuline et réduire la sécrétion de glucagon

Population pédiatrique: L'Agence européenne des médicaments a reporté l'obligation de soumettre les résultats d'études portant sur la sitagliptine dans un ou plusieurs sous-ensembles de la population pédiatrique atteinte de diabète sucré de type 2

Propriétés pharmacocinétiques:

Absorption: Après l'administration orale d'une dose de 100 mg à des sujets sains, la sitagliptine a été rapidement absorbée, les concentrations plasmatiques maximales (Tmax médiane) ayant été atteintes 1 à 4 heures après l'administration, l'ASC plasmatique moyenne de la sitagliptine était de 8,52 µMhr, Cmax de 950 nM. La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %. Comme l'administration concomitante d'un repas riche en matières grasses et de sitagliptine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique, la sitagliptine peut être administrée avec ou sans aliments. L'ASC plasmatique de la sitagliptine a augmenté proportionnellement à la dose. La relation dose-proportionnalité n'a pas été établie pour la Cmax et la C24hr

Distribution: Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 100 mg de sitagliptine à des sujets sains est d'environ 198 litres. La fraction de sitagliptine liée de façon réversible aux protéines plasmatiques est faible (38 %)

Biotransformation: La sitagliptine est principalement éliminée sous forme inchangée dans l'urine, et le métabolisme est une voie mineure. Environ 79 % de la sitagliptine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Après une dose orale de[^{14}C]sitagliptine, environ 16 % de la radioactivité a été excrétée sous forme de métabolites de la sitagliptine

Élimination: Après l'administration d'une dose orale de[^{14}C]sitagliptine à des sujets sains, environ 100 % de la radioactivité administrée a été éliminée dans les fèces (13 %) ou dans l'urine (87 %) une semaine après l'administration. La durée apparente de la phase terminale t1/2 après l'administration d'une dose orale de 100 mg de sitagliptine était d'environ 12,4 heures. La sitagliptine ne s'accumule que très peu avec des doses multiples. La clairance rénale était d'environ 350 ml/min

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES: Pour les patients adultes atteints de diabète mellitus de type 2, la sitagliptine est indiquée pour améliorer le contrôle glycémique : en monothérapie 1) chez les patients dont l'alimentation et l'exercice seuls ne permettent pas un contrôle adéquat de la glycémie et pour lesquels la metformine est inappropriée en raison de contre-indications ou d'intolérance, en double traitement oral en association avec 2) la metformine, si l'alimentation et l'exercice, en plus de la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant. 3) une sulfonylurée lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ainsi que la dose maximale tolérée d'une sulfonylurée seule n'assurent pas un contrôle glycémique adéquat et lorsque la metformine est inappropriée en raison de contre-indications ou d'intolérance, 4) un agoniste des récepteurs gamma activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPARγ) (c.-à-d., une thiazolidinedione) lorsque l'utilisation d'un agoniste de PPARγ est appropriée et lorsque le régime et l'exercice et l'agoniste de PPARγ seul ne permettent pas un contrôle glycémique adéquat, en combinaison avec 5) une sulfonylurée et la metformine lorsque le régime et l'exercice et la double thérapie avec ces médicaments ne permettent pas un contrôle glycémique adéquat. 6)un agoniste PPARγ et de la metformine lorsque l'utilisation d'un agoniste PPARγ est appropriée et lorsque l'alimentation, l'exercice et la double thérapie avec ces médicaments ne permettent pas un contrôle glycémique adéquat La sitagliptine est également indiquée comme supplément à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsque l'alimentation, l'exercice et une dose stable d'insuline ne permettent pas un contrôle glycémique adéquat

Par la bouche: Adulte : 100 mg une fois par jour

Ajustements posologiques dus aux interactions: La dose de sulfonylurée ou d'insuline concomitante peut devoir être réduite

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:

Posologie: La dose est de 100 mg de sitagliptine une fois par jour. Lorsqu'il est utilisé en association avec la metformine et/ou un agoniste de PPARγ, la dose de metformine et/ou d'agoniste de PPARγ doit être maintenue et la sitagliptine administrée en concomitance. Lorsque la sitagliptine est utilisée en association avec une sulfonylurée ou l'insuline, une dose plus faible de sulfonylurée ou d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie Si une dose de sitagliptine est oubliée, elle doit être prise dès que le patient se souvient. Une double dose ne doit pas être prise le même jour

Populations particulières:

Insuffisance rénale: Lorsqu'on envisage d'utiliser la sitagliptine en association avec un autre médicament antidiabétique, il faut vérifier ses conditions d'utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine[CrCl] ≥ 50 ml/min), aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (CrCl ≥ 30 à < 50 mL/min), la dose de sitagliptine est de 50 mg une fois par jour. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min) ou d'insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, la dose de sitagliptine est de 25 mg une fois par jour. Le traitement peut être administré sans égard au moment de la dialyse. Etant donné qu'il existe un ajustement posologique fondé sur la fonction rénale, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant d'amorcer l'administration de la sitagliptine et périodiquement par la suite

Insuffisance hépatique: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. La sitagliptine n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave et il faut faire preuve de prudence, mais comme la sitagliptine est principalement éliminée par voie rénale, on ne prévoit pas que l'insuffisance hépatique grave affecte la pharmacocinétique de la sitagliptine

Personnes âgées: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge

Population pédiatrique: L'innocuité et l'efficacité de la sitagliptine chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible

MÉTHODE D'ADMINISTRATION: La sitagliptine peut être prise avec ou sans nourriture

CONTRE-INDICATIONS: Hypersensibilité à la substance active, acidocétose

MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

General: La sitagliptine ne doit pas être utilisée chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique La sitagliptine ne doit pas être utilisée chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Pancréatite aiguë: L'utilisation d'inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique de la pancréatite aiguë: douleurs abdominales sévères et persistantes. Une résolution de la pancréatite a été observée après l'arrêt du traitement à la sitagliptine (avec ou sans traitement de soutien), mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été signalés. Si une pancréatite est suspectée, la sitagliptine et d'autres médicaments potentiellement suspects doivent être arrêtés ; si une pancréatite aiguë est confirmée, la sitagliptine ne doit pas être recommencée. La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

Hypoglycémie en association avec d'autres médicaments antihyperglycémiants

Dans les essais cliniques de la sitagliptine en monothérapie et dans le cadre d'un traitement d'association avec des médicaments non connus pour causer l'hypoglycémie (c.-à-d. la metformine et/ou un agoniste de PPARγ), les taux d'hypoglycémie déclarés avec la sitagliptine étaient semblables aux taux observés chez les patients sous placebo. Une hypoglycémie a été observée lorsque la sitagliptine était utilisée en association avec l'insuline ou une sulfonylurée. Par conséquent, pour réduire le risque d'hypoglycémie, une dose plus faible de sulfonylurée ou d'insuline peut être envisagée

Insuffisance rénale: La sitagliptine est excrétée par les reins. Pour obtenir des concentrations plasmatiques de sitagliptine semblables à celles des patients dont la fonction rénale est normale, il est recommandé d'administrer des doses plus faibles aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave, ainsi qu'aux patients atteints d'insuffisance rénale grave ou modérée, et aux patients atteints d'insuffisance rénale sévère nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale

Réactions d'hypersensibilité: Des cas de réactions d'hypersensibilité graves chez des patients traités par la sitagliptine ont été signalés après la commercialisation du produit. Ces réactions comprennent l'anaphylaxie, l'œdème de Quincke et les affections cutanées exfoliatives, dont le syndrome de Stevens-Johnson. L'apparition de ces réactions est survenue au cours des trois premiers mois suivant le début du traitement, et certaines réactions ont été signalées après la première dose. Si une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée, il faut cesser l'administration de la sitagliptine. D'autres causes potentielles de l'événement devraient être évaluées et un traitement alternatif du diabète devrait être mis en place

Bullous pemphigoid: Des rapports post commercialisation ont fait état de cas de pemphigoïde bulleuse chez des patients prenant des inhibiteurs de la DPP-4, dont la sitagliptine. Si l'on soupçonne la présence de pemphigoïde bulleuse, il faut cesser l'administration de la sitagliptine

INTERACTION AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION

Effets des autres médicaments sur la sitagliptine: Les données cliniques décrites ci-dessous suggèrent que le risque d'interactions cliniquement significatives par des médicaments administrés en concomitance est faible

Des études in vitro ont indiqué que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine est le CYP3A4, avec la contribution du CYP2C8. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, le métabolisme, y compris par le CYP3A4, ne joue qu'un rôle mineur dans la clairance de la sitagliptine. Le métabolisme peut jouer un rôle plus important dans l'élimination de la sitagliptine en cas d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance rénale terminale (IRSE). Pour cette raison, il est possible que de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (kétoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycine) puissent modifier la pharmacocinétique de la sitagliptine chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou d'IRS. L'effet des puissants inhibiteurs du CYP3A4 sur l'insuffisance rénale n'a pas été évalué dans le cadre d'une étude clinique

Des études de transport In vitro ont montré que la sitagliptine est un substrat pour la p-glycoprotéine et le transporteur d'anion organique 3 (OAT3). Le transport de la sitagliptine à médiation OAT3 a été inhibé *in vitro* par le probénécide, bien que le risque d'interactions significatives sur le plan clinique soit considéré comme faible. L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'OAT3 n'a pas été évaluée *in vitro*

metformine: L'administration concomitante de doses multiples biquotidiennes de 1 000 mg de metformine et de 50 mg de sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2

Cyclosporine: Une étude a été menée pour évaluer l'effet de la ciclosporine, un inhibiteur puissant de la p-glycoprotéine, sur la pharmacocinétique de la sitagliptine. L'administration concomitante d'une dose orale unique de 100 mg de sitagliptine et d'une dose orale unique de 600 mg de ciclosporine a augmenté l'ASC et la C_{max} de la sitagliptine d'environ 29 % et 68 %, respectivement. Ces modifications de la pharmacocinétique de la sitagliptine n'ont pas été jugées significatives sur le plan clinique. La clairance rénale de la sitagliptine n'a pas été modifiée de façon significative. Par conséquent, on ne s'attendrait pas à des interactions significatives avec d'autres inhibiteurs de la p-glycoprotéine

Effets des autres médicaments sur la sitagliptine:

Digoxine: La sitagliptine a eu un léger effet sur les concentrations plasmatiques de digoxine. Après l'administration de 0,25 mg de digoxine en concomitance avec 100 mg de sitagliptine par jour pendant 10 jours, l'ASC plasmatique de la digoxine a augmenté en moyenne de 11 % et celle du C_{max} plasmatique de 18 % en moyenne. Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est recommandé. Toutefois, les patients à risque de toxicité de la digoxine doivent être surveillés pour déceler cette toxicité lorsque la sitagliptine et la digoxine sont administrées en concomitance

Les données in vitro suggèrent que la sitagliptine n'inhibe ni n'induit les isoenzymes CYP450. Dans les études cliniques, la sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine, du glyburide, de la simvastatine, de la rosiglitazone, de la warfarine ou des contraceptifs oraux, fournissant *in vivo* une faible tendance aux interactions avec les substrats des CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 et du transporteur organique cationique (OCT). La sitagliptine peut être un inhibiteur léger de la p-glycoprotéine *in vivo*

FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse: Éviter— la toxicité dans les études sur les animaux

Allaitement maternel: Éviter—une présence dans du lait pendant des études animales

Insuffisance rénale: Réduire la dose à 50 mg une fois par jour si eGFR 30-50 mL/minute/1,73m2. Réduire la dose à 25 mg une fois par jour si l'eGFR est inférieur à 30 mL/minute/1,73 m2

Grossesse: Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la sitagliptine chez les femmes enceintes. Des études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction à des doses élevées, mais le risque potentiel pour l'homme est inconnu. En raison du manque de données humaines, la sitagliptine ne devrait pas être utilisée pendant la grossesse

Allaitement maternel: On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Des études animales ont montré que la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel. La sitagliptine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement

Fertilité: Les données chez l'animal ne suggèrent pas d'effet du traitement par la sitagliptine sur la fertilité masculine et féminine. Les données humaines font défaut

Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines: La sitagliptine n'a aucune influence, ou une influence négligeable, sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines. Toutefois, lorsque vous conduisez ou utilisez des machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements et de la somnolence ont été signalés. De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque la sitagliptine est utilisée en association avec une sulfonylurée ou l'insuline

EFFETS INDÉSIRABLES

EFFETS SECONDAIRES

- **Commun ou très commun** : Troubles gastro-intestinaux, douleurs nasopharyngées, œdème périphérique, infection des voies respiratoires supérieures
- **Peu commun**: Anorexie, étourdissements, somnolence, sécheresse de la bouche, maux de tête, hypoglycémie, ostéoarthrite

Fréquence inconnue: Vascularite cutanée, pancréatite. rougeur. syndrome de Stevens-Johnson

EFFETS SECONDAIRES, INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES:

Pancréatite Cessez le traitement si des symptômes de pancréatite aiguë (douleurs abdominales sévères et persistantes)

Étude TECOS sur l'innocuité cardiovasculaire:

Commun ou très commun Troubles gastro-intestinaux, douleurs nasopharyngées, œdème périphérique, infection des voies respiratoires supérieures

Peu fréquent Anorexie . étourdissements. somnolence. sécheresse de la bouche. maux de tête. hypoglycémie. ostéoarthrite

Fréquence inconnue Vascularite cutanée, pancréatite. rougeur. Syndrome de Stevens-Johnson

Effets secondaires, informations complémentaires: Pancréatite Cessez le traitement si des symptômes de pancréatite aiguë (douleurs abdominales sévères et persistantes)

Description des effets indésirables sélectionnés: En plus des effets indésirables liés au médicament décrits ci-dessus, les effets indésirables signalés, sans égard à la relation de cause à effet avec le médicament, chez au moins 5 % des patients traités par la sitagliptine, et plus fréquemment chez ceux-ci, comprenaient une infection des voies respiratoires supérieures et une nasopharyngite. Parmi les autres effets indésirables signalés, indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament, qui sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par la sitagliptine (sans atteindre le taux de 5 %, mais avec une incidence > 0,5 % plus élevée avec la sitagliptine que dans le groupe témoin), notons l'arthrose et la douleur aux extrémités. Certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment dans les études portant sur l'association de la sitagliptine à d'autres médicaments antidiabétiques que dans les études portant sur la sitagliptine en monothérapie. Il s'agit notamment de l'hypoglycémie (fréquence très fréquente avec l'association sulfonylurée et metformine), de la grippe (fréquente avec l'insuline (avec ou sans metformine)), des nausées et vomissements (fréquents avec la metformine), des flatulences (fréquentes avec la metformine ou la pioglitazone), constipation (fréquente avec l'association de sulfonylurée et de metformine), œdème périphérique (fréquent avec la pioglitazone ou l'association de pioglitazone et de metformine), somnolence et diarrhée (rare avec la metformine) et sécheresse de la bouche (rare avec l'insuline (avec ou sans metformine)

Étude TECOS sur l'innocuité cardiovasculaire: L'étude TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin) portait sur 7 332 patients traités par la sitagliptine, 100 mg par jour (ou 50 mg par jour si le DFGe de référence était ≥ 30 et < 50 mL/min/1,73 m2) et 7 339 patients traités par placebo dans la population visée par le traitement. Les deux traitements ont été ajoutés aux soins habituels en ciblant les normes régionales pour l'HbA1c et les facteurs de risque CV. Les deux traitements ont été ajoutés aux soins habituels en ciblant les normes régionales pour l'HbA1c et les facteurs de risque CV. Dans la population ayant l'intention de traiter, chez les patients qui utilisaient de l'insuline et/ou une sulfonylurée au départ, l'incidence d'hypoglycémie grave était de 2,7 % chez les patients traités par la sitagliptine et de 2,5 % chez les patients traités par placebo ; chez les patients qui n'utilisaient ni insuline ni sulfonylurée au départ, l'incidence d'hypoglycémie grave était de 1,0 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,7 % chez ceux recevant un placebo. L'incidence des cas de pancréatite confirmés par l'arbitrage était de 0,3 % chez les patients traités à la sitagliptine et de 0,2 % chez les patients traités par placebo

SURDOSE: Au cours d'essais cliniques contrôlés chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine ont été administrées. Des augmentations minimes de l'intervalle QTc, jugées non pertinentes sur le plan clinique, ont été observées dans une étude à la dose de 800 mg de sitagliptine. Il n'y a pas d'expérience avec des doses supérieures à 800 mg dans les études cliniques. Dans les études de phase I à doses multiples, aucun effet indésirable clinique lié à la dose n'a été observé avec la sitagliptine à des doses allant jusqu'à 600 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 10 jours et 400 mg par jour pendant des périodes pouvant atteindre 28 jours. En cas de surdosage, il est raisonnable de recourir aux mesures de soutien habituelles, p. ex. retirer le matériel non absorbé du tractus gastro-intestinal, effectuer une surveillance clinique (y compris un électrocardiogramme) et instaurer un traitement de soutien si nécessaire

La sitagliptine est modérément dialysable. Dans les études cliniques, environ 13,5 % de la dose a été éliminée au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures. Une hémodialyse prolongée peut être envisagée si elle est cliniquement appropriée. On ne sait pas si la sitagliptine est dialysable par dialyse péritonéale

ENTREPOSAGE: Conserver dans l'emballage d'origine à une température inférieure à 30 °C. Tenir hors de portée des enfants

DURÉE DE VIE: 24 Mois

CLASSIFICATION MÉDICALE: Médicaments sur ordonnance

PRÉSENTATIONS: Emballage en blister Alu-Alu : Comprimés de 3 X 10's

Mfg.Lic.No.: TN/ DRUGS/00002269

DATE DE PUBLICATION OU D'EXAMEN: 13 Sept 2019

PRISMA
A RAY OF HOPE

Fabriqué pour:
Prisma Pharma FZE
P. O. Box 17269
Jebel Ali Free Zone
Dubai, U.A.E.

Fabriqué par:
Bafna Pharmaceuticals Ltd.
147, Madhavaram Redhills High Rd
Grantlyon Village
Chennai - 600052, India

BFT 457 LF

Length (210mm) x Height (297mm)