

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sigmin 850 mg + 50 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém cloridrato de sitagliptina mono-hidratado equivalente a 50 mg de sitagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos revestidos por película rosa, oblongos, de forma oval com uma ranhura num dos lados e a gravação ‘‘SA’’ no outro lado.

Diâmetro do comprimido: $19,5 \pm 0,5$ mm.

A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Em doentes adultos com diabetes *mellitus* tipo 2:

Sigmin é indicado como adjuvante da dieta e do exercício para melhorar o controlo da glicemia nos doentes em que a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia não proporciona um controlo adequado ou nos doentes que estão já a ser tratados com a associação de sitagliptina e metformina.

Sigmin é indicado em associação com uma sulfonilureia (i.e., uma terapêutica associada tripla) como adjuvante da dieta e do exercício nos doentes em que a dose máxima tolerada de metformina e uma sulfonilureia não proporcionam um controlo adequado.

Sigmin é indicado como terapêutica de associação tripla com um agonista do recetor gama ativado pelo proliferador de peroxissoma (PPAR γ) (i.e., uma tiazolidinediona) como adjuvante da dieta e do exercício nos doentes em que a dose máxima tolerada de metformina e um agonista do PPAR γ não proporcionam um controlo adequado.

Sigmin é também indicado como terapêutica adjuvante à insulina (i.e., uma terapêutica de associação tripla) como adjuvante da dieta e do exercício para a melhoria do controlo da glicemia nos doentes em que uma dose estável de insulina e metformina isoladamente não proporcionam um controlo adequado da glicemia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose da terapêutica anti-hiperglicemiante com Sigmin deve ser individualizada com base no regime atual do doente, eficácia e tolerabilidade, não excedendo, contudo, a dose diária máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina

Adultos com função renal normal (TFG \geq 90 ml/min)

Doentes não controlados de forma adequada com a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia

Nos doentes não controlados de forma adequada com metformina em monoterapia a posologia inicial habitual deverá consistir em sitagliptina 50 mg administrada duas vezes por dia (dose diária total de 100 mg) mais a dose de metformina já em utilização.

Doentes transferidos de um regime de coadministração de sitagliptina e metformina

Nos doentes transferidos de um regime de coadministração de sitagliptina e metformina, Sigmin deve ser iniciado com a dose já utilizada de sitagliptina e metformina.

Doentes não controlados de forma adequada com uma associação terapêutica dupla da dose máxima tolerada de metformina e uma sulfonilureia

A posologia deve consistir em sitagliptina 50 mg administrada duas vezes por dia (dose diária total de 100 mg) mais a dose de metformina já em utilização. Nos casos em que Sigmin é utilizado em associação com uma sulfonilureia, poderá ser necessário reduzir a dose da sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4).

Doentes não controlados de forma adequada com uma associação terapêutica dupla da dose máxima tolerada de metformina e um agonista do PPAR γ

A posologia deve consistir em sitagliptina 50 mg administrada duas vezes por dia (dose diária total de 100 mg) e uma dose de metformina idêntica à já em utilização.

Doentes não controlados de forma adequada com uma associação terapêutica dupla com insulina e a dose máxima tolerada de metformina

A posologia deve consistir em sitagliptina 50 mg administrada duas vezes por dia (dose diária total de 100 mg) mais a dose de metformina semelhante à dose já em utilização. Nos casos em que Sigmin é utilizado em associação com insulina, poderá ser necessário reduzir a dose da insulina para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4).

Para obter as diferentes doses de metformina, Sigmin apresenta-se em dosagens de 50 mg de sitagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina ou 1000 mg de cloridrato de metformina.

Todos os doentes devem manter a sua dieta recomendada com uma distribuição adequada da ingestão de hidratos de carbono durante o dia.

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular [TFG] ≥ 60 ml/min). A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento com medicamentos contendo metformina e, a partir daí, com uma frequência mínima anual. Nos doentes com maior risco do compromisso renal continuar a evoluir e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com maior frequência, p.e., a cada 3-6 meses.

A dose máxima diária de metformina deve ser preferencialmente dividida em 2-3 doses diárias. Os fatores que podem aumentar o risco de acidose láctica (ver secção 4.4) devem ser revistos antes de se considerar iniciar a metformina em doentes com TFG < 60 ml/min.

Caso não esteja disponível uma dosagem adequada de Sigmin, devem utilizar-se os componentes individuais em separado em vez da combinação de dose fixa.

<u>TFG ml/min</u>	<u>Metformina</u>	<u>Sitagliptina</u>
60-89	A dose máxima diária é de 3.000 mg. Pode ponderar-se reduzir a dose em caso de agravamento da função renal.	A dose máxima diária é de 100 mg.
45-59	A dose máxima diária é de 2.000 mg. A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	A dose máxima diária é de 100 mg.
30-44	A dose máxima diária é de 1.000 mg. A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	A dose máxima diária é de 50 mg.
<30	A metformina está contraindicada.	A dose máxima diária é de 25 mg.

Compromisso hepático

Sigmin não pode ser utilizado em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

Idosos

Uma vez que a metformina e a sitagliptina são excretadas por via renal, Sigmin deve ser utilizado com precaução em função do aumento da idade. É necessário monitorizar a função renal para ajudar a prevenir a ocorrência de acidose láctica associada à metformina, em particular nos idosos (ver secções 4.3 e 4.4).

População pediátrica

Sigmin não deve ser usado em crianças e adolescentes dos 10 aos 17 anos de idade devido a eficácia insuficiente. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2. Sigmin não foi estudado em doentes pediátricos com menos de 10 anos de idade.

Modo de administração

Sigmin deve ser administrado duas vezes por dia, às refeições, para reduzir as reações adversas gastrointestinais associadas à metformina.

4.3 Contraindicações

Sigmin está contraindicado em doentes com:

- hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secções 4.4 e 4.8);
- qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tal como acidose láctica ou cetoacidose diabética);
- pré-coma diabético;
- insuficiência renal grave (TFG < 30 ml/min) (ver secção 4.4);
- situações agudas com potencial para alterar a função renal, tais como:
 - desidratação,
 - infeção grave,
 - choque,
 - administração intravascular de meios de contraste iodados (ver secção 4.4);
- doença aguda ou crónica passível de causar hipoxia tecidual, como:
 - insuficiência cardíaca ou respiratória,
 - enfarte do miocárdio recente,
 - choque;
- afeção hepática;
- intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo;
- amamentação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Sigmin não deve ser usado em doentes com diabetes tipo 1 e não pode ser usado no tratamento da cetoacidose diabética.

Pancreatite aguda

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

Acidose láctica

A acidose láctica, é uma complicação metabólica muito rara, mas grave, que ocorre habitualmente com o agravamento agudo da função renal, com a doença cardiorrespiratória ou com a sepsia. Com o agravamento agudo da função renal, dá-se uma acumulação de metformina que aumenta o risco de acidose láctica.

Em caso de desidratação (diarreia ou vômitos graves, febre ou redução da ingestão de líquidos), a metformina deve ser temporariamente interrompida, recomendando-se contactar um profissional de saúde.

Os medicamentos que podem comprometer a função renal de forma aguda (tais como anti-hipertensores, diuréticos e AINE) devem ser iniciados com precaução nos doentes tratados com

metformina. Outros fatores de risco de acidose láctica são o consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado e quaisquer situações associadas a hipoxia, assim como a utilização concomitante de medicamentos que possam provocar acidose láctica (ver secções 4.3 e 4.5).

Os doentes e/ou cuidadores devem ser informados do risco de acidose láctica. A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dor abdominal, câibras musculares, astenia e hipotermia, seguidas de coma. Se ocorrerem sintomas suspeitos, o doente deve parar de tomar metformina e procurar assistência médica imediata. Os resultados laboratoriais que permitem o diagnóstico são a diminuição do pH do sangue ($< 7,35$), o aumento das concentrações plasmáticas de lactato (> 5 mmol/l) e o aumento do hiato aniónico e do quociente lactato/piruvato.

Função renal

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento e, depois, com regularidade (ver secção 4.2). Sigmin está contraindicado em doentes com TFG < 30 ml/min e deve ser temporariamente interrompido na presença de situações que alterem a função renal (ver secção 4.3).

Hipoglicemia

Os doentes tratados com Sigmin em associação com uma sulfonilureia ou com insulina poderão estar em risco de desenvolver hipoglicemia. Como tal, pode ser necessária uma redução da dose da sulfonilureia ou insulina.

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas, na pós-comercialização, reações de hipersensibilidade graves em doentes tratados com sitagliptina. Estas reações incluem anafilaxia, angioedema e perturbações cutâneas exfoliativas incluindo síndrome de Stevens-Johnson. Estas reações surgiram nos primeiros 3 meses após o início do tratamento com sitagliptina, tendo sido notificados alguns casos após a primeira dose. Em caso de suspeita de uma reação de hipersensibilidade, o tratamento com Sigmin deve ser interrompido, outras causas potenciais para a ocorrência devem ser avaliadas e um tratamento alternativo para a diabetes deve ser instituído (ver secção 4.8).

Penfigóide bolhoso

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

Cirurgia

A utilização de Sigmin deve ser interrompida no momento da cirurgia com anestesia geral, espinal ou epidural. A terapêutica só se pode reiniciar pelo menos 48 horas após a cirurgia ou retoma da alimentação por via oral e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. A utilização de Sigmin deve ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.3 e 4.5).

Alteração do estado clínico dos doentes com diabetes tipo 2 previamente controlada

Um doente com diabetes tipo 2 anteriormente bem controlado com Sigmin que desenvolva

anomalias laboratoriais ou doença clínica (especialmente doença vaga e mal definida) deve ser imediatamente avaliado para identificação de cetoacidose ou de acidose láctica. A avaliação deverá incluir os níveis séricos de eletrólitos e cetonas, glicemia e, se indicado, pH sanguíneo, níveis de lactato, piruvato e metformina. Caso se verifique a ocorrência de qualquer das formas de acidose, o tratamento deve ser imediatamente suspenso e iniciadas outras medidas corretivas apropriadas.

Excipientes

O comprimido contém sódio: Este medicamento contém menos do que 1 mol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A coadministração de doses múltiplas de sitagliptina (50 mg duas vezes por dia) e metformina (1.000 mg duas vezes por dia) não alterou significativamente o perfil farmacocinético da sitagliptina nem da metformina em doentes com diabetes tipo 2.

Embora não tenham sido realizados estudos farmacocinéticos de interação medicamentosa com Sigmin, foram efetuados estudos com as substâncias ativas individuais, a sitagliptina e a metformina.

Utilização concomitante não recomendada

Álcool

A intoxicação alcoólica está associada a um risco acrescido de acidose láctica, particularmente em casos de jejum, má nutrição ou compromisso hepático.

Agentes de contraste iodados

A utilização de Sigmin tem de ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.3 e 4.4).

Associações que requerem precauções de utilização

Alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica; por ex.: AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) 2, inibidores da ECA, inibidores do recetor da angiotensina II e diuréticos, sobretudo diuréticos da ansa. Quando se iniciam ou utilizam esses medicamentos em associação com a metformina, é necessária uma monitorização atenta da função renal.

A utilização concomitante de medicamentos que interferem com os sistemas de transporte tubulares renais comuns envolvidos na eliminação renal da metformina (por ex., transportador catiónico orgânico- 2 [TCO2]/ inibidores da extrusão de multifármacos e toxinas tais como a ranolazina, vandetanib, dolutegravir e cimetidina) podem aumentar a exposição sistémica à metformina e podem aumentar o risco de acidose láctica. Considerar os benefícios e riscos da utilização concomitante. Quando este tipo de medicamentos são administrados concomitantemente, deve ser considerada uma cuidadosa monitorização do controlo glicémico, o ajuste da dose dentro da posologia recomendada e a introdução de eventuais alterações necessárias ao tratamento antidiabético.

Os agonistas beta-2, glucocorticoides (administrados pelas vias sistêmica e local) e os diuréticos possuem uma atividade hiperglicêmica intrínseca. O doente deve ser informado e submetido a uma monitorização mais frequente dos níveis de glicemia, especialmente no início do tratamento com esses medicamentos. Se necessário, deve ajustar-se a dose do medicamento hipoglicemiante durante a terapêutica com o outro medicamento e após a sua interrupção.

Os inibidores da ECA poderão reduzir os níveis de glicemia. Se necessário, deve ajustar-se a dose do medicamento hipoglicemiante durante a terapêutica com o outro medicamento e após a sua interrupção.

Efeitos de outros medicamentos na sitagliptina

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

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

Os estudos in vitro sobre o transporte demonstraram que a sitagliptina é um substrato da glicoproteína-p e do transportador aniônico orgânico-3 (OAT3). O transporte da sitagliptina mediado pelo OAT3 foi inibido in vitro pela probenecida, embora seja considerado baixo o risco de interações clinicamente significativas. A administração concomitante de inibidores do OAT3 não foi avaliada in vivo.

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

Efeitos da sitagliptina noutros medicamentos

Digoxina: A sitagliptina exerceu um pequeno efeito nas concentrações plasmáticas de digoxina. Após a administração diária de 0,25 mg de digoxina concomitantemente com 100 mg de sitagliptina durante 10 dias, observou-se um aumento médio de cerca de 11% da AUC plasmática da digoxina e de cerca de 18% da C_{max} plasmática. Não se recomenda um ajuste da dose da digoxina. Todavia, os doentes em risco de toxicidade de digoxina devem ser monitorizados quando a sitagliptina e a digoxina são administradas concomitantemente.

Os dados in vitro sugerem que a sitagliptina não inibe nem induz as isoenzimas do CYP450. Em estudos clínicos a sitagliptina não alterou de forma significativa a farmacocinética da metformina, gliburida, sinvastatina, rosiglitazona, varfarina ou dos contraceptivos orais,

evidenciando in vivo uma baixa propensão para causar interações com substratos do CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 e transportador catiónico orgânico (OCT). A sitagliptina pode ser um fraco inibidor da glicoproteína-p in vivo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de sitagliptina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva com doses elevadas de sitagliptina (ver secção 5.3).

O limitado número de dados disponíveis sugere que a utilização de metformina em mulheres grávidas não está associada a um aumento do risco de malformações congénitas. Os estudos com metformina em animais não indicam efeitos nocivos sobre a gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver também secção 5.3).

Sigmin não deve ser utilizado durante a gravidez. Se uma doente pretender engravidar ou se ocorrer uma gravidez, o tratamento deve ser interrompido e o doente deve ser mudado, logo que possível, para um tratamento com insulina.

Amamentação

Não foram realizados estudos em animais lactantes com a associação das substâncias ativas deste medicamento. Nos estudos realizados com as substâncias ativas individuais, tanto a sitagliptina como a metformina são excretadas no leite de ratos fêmea lactantes. A metformina é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Desconhece-se se a sitagliptina é excretada no leite humano. Sigmin não deverá, portanto, ser utilizado em mulheres a amamentar (ver secção 4.3).

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Sigmin sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, ao conduzir ou utilizar máquinas, dever-se-á ter em consideração que foram notificados casos de tonturas e sonolência com sitagliptina.

Além disso, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando Sigmin é utilizado em associação com uma sulfonilureia ou com insulina.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Embora não tenham sido realizados ensaios clínicos terapêuticos com Sigmin comprimidos, tem sido demonstrada bioequivalência de Sigmin com a administração simultânea de sitagliptina e metformina (ver secção 5.2). Foram notificadas reações adversas graves, incluindo pancreatite e reações de hipersensibilidade. Foi notificada hipoglicemia em associação com a sulfonilureia (13,8%) e a insulina (10,9%).

Sitagliptina e metformina

Lista tabelada de reações adversas

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

Tabela 1: Frequência de reações adversas identificadas em estudos clínicos controlados com placebo de sitagliptina e metformina isoladamente e experiência pós-comercialização

Reação adversa	Frequência da reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	
trombocitopenia	Rara
Doenças do sistema imunitário	
reações de hipersensibilidade incluindo respostas anafiláticas*, †	Desconhecida
Doenças do metabolismo e da nutrição	
hipoglicemia†	Frequente
Doenças do sistema nervoso	
sonolência	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
doença pulmonar intersticial*	Desconhecida
Doenças gastrointestinais	
diarreia	Pouco frequente
náuseas	Frequente
flatulência	Frequente
obstipação	Pouco frequente
dor abdominal alta	Pouco frequente
vômitos	Frequente
pancreatite aguda*, †, ‡	Desconhecida
pancreatite necrosante e hemorrágica fatal e não fatal*, †	Desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
prurido*	Pouco frequente
angioedema*, †	Desconhecida
erupção cutânea*, †	Desconhecida
urticária*, †	Desconhecida

vasculite cutânea*, †	Desconhecida
situações cutâneas exfoliativas incluindo síndrome de Stevens-Johnson*, †	Desconhecida
penfigóide bolhoso*	Desconhecida
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
artralgia*	Desconhecida
mialgia*	Desconhecida
dores nas extremidades*	Desconhecida
dorsalgia*	Desconhecida
artropatia*	Desconhecida
Doenças renais e urinárias	
função renal insuficiente*	Desconhecida
insuficiência renal aguda*	Desconhecida

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

† Ver secção 4.4.

‡ Ver em baixo Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS.

Descrição das reações adversas seleccionadas

Algumas reações adversas foram observadas mais frequentemente em estudos de associação de sitagliptina e metformina com outros medicamentos antidiabéticos do que em estudos com sitagliptina e metformina isoladamente. Estes incluíram hipoglicemia (muito frequente com sulfonilureia ou insulina), obstipação (frequente com sulfonilureia), edema periférico (frequente com pioglitazona) e cefaleia e boca seca (pouco frequente com insulina).

Sitagliptina

Nos estudos de monoterapia com a sitagliptina 100 mg uma vez por dia administrada isoladamente, em comparação com placebo, as reações adversas notificadas foram cefaleias, hipoglicemia, obstipação e tonturas.

Nestes doentes, os acontecimentos adversos notificados independentemente da relação de causalidade com o medicamento, que ocorreram em pelo menos 5 %, incluíram infeção do aparelho respiratório superior e nasofaringite. Adicionalmente, osteoartrite e dor nas extremidades foram notificadas como pouco frequentes (> 0,5 % mais elevada entre os utilizadores da sitagliptina do que no grupo de controlo).

Metformina

Os sintomas gastrointestinais foram notificados muito frequentemente em estudos clínicos e na utilização pós-comercialização de metformina. Os sintomas gastrointestinais como náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e resolvem-se espontaneamente na maioria dos casos. Reações adversas adicionais associadas com a metformina incluem sabor metálico (frequente); acidose láctica, alterações da função hepática, hepatite, urticária, eritema e prurido (muito raras). O tratamento a longo prazo com metformina tem sido associado a uma redução da absorção da vitamina B12, a qual poderá, em casos muito raros resultar num défice em vitamina B12 clinicamente

significativo (por ex., anemia megaloblástica).

As categorias de frequência baseiam-se na informação contida no Resumo das Características do Medicamento da metformina disponível na UE.

População pediátrica

O perfil das reações adversas nos ensaios clínicos com metformina + sitagliptina em doentes pediátricos com diabetes mellitus tipo 2 e com idade dos 10 aos 17 anos, foi geralmente comparável ao observado em adultos. A sitagliptina foi associada a um risco aumentado de hipoglicemia em doentes pediátricos que estavam ou não a fazer insulina.

Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS

O Ensaio para Avaliar os Resultados Cardiovasculares com Sitagliptina (TECOS) incluiu 7.332 doentes num braço que recebeu sitagliptina, 100 mg por dia (ou 50 mg por dia, se os valores iniciais da TFG_e fossem ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73 m²), e 7.339 doentes num braço que recebeu placebo, numa análise por intenção-de-tratar. Ambos os tratamentos foram adicionados ao tratamento convencional utilizado em cada região participante para atingir os valores-alvo de HbA1c e para controlo dos fatores de risco CV. A incidência global dos acontecimentos adversos graves em doentes a receber sitagliptina foi idêntica à dos doentes a receber placebo.

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

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

Ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

No decurso dos ensaios clínicos controlados realizados em indivíduos saudáveis, foram administradas doses únicas de sitagliptina até 800 mg. Num estudo com uma dose de 800 mg de sitagliptina observaram-se aumentos mínimos do intervalo QTc, os quais não foram considerados clinicamente relevantes. Não há experiência com doses acima de 800 mg em

estudos clínicos. Em estudos de doses múltiplas de Fase I, não houve reações adversas clínicas relacionadas com a dose observadas com sitagliptina quando foram administradas doses até 600 mg por dia durante períodos até 10 dias e de 400 mg por dia durante períodos até 28 dias.

Uma grande sobredosagem de metformina (ou riscos coexistentes de acidose láctica) poderá causar acidose láctica que é considerada uma emergência médica e deve ser tratada em meio hospitalar. A hemodiálise é o método mais eficaz para remover o lactato e a metformina.

Em estudos clínicos, foi removida cerca de 13,5% da dose durante uma sessão de hemodiálise de 3 a 4 horas. Poder-se-á considerar o prolongamento da hemodiálise, se clinicamente apropriado.

Desconhece-se se a sitagliptina é dialisável por diálise peritoneal.

Em caso de sobredosagem, é razoável aplicar as medidas de suporte habituais, p.e., remoção do material não absorvido do aparelho gastrointestinal, monitorização clínica (incluindo a realização de um eletrocardiograma) e instituição de uma terapêutica de suporte, se necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.4.2 - Outros antidiabéticos, Medicamentos utilizados na diabetes, Associações de fármacos hipoglicemiantes orais, código ATC: A10BD07

Sigmin associa dois medicamentos anti-hiperglicémicos com mecanismos de ação complementares para melhorar o controlo da glicemia em doentes com diabetes tipo 2: sitagliptina, um inibidor da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) e cloridrato de metformina, um membro da classe das biguanidas.

Sitagliptina

Mecanismo de ação

A sitagliptina é um inibidor altamente seletivo, potente e ativo por via oral, da enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) indicado para o tratamento da diabetes tipo 2. Os inibidores da DPP-4 são uma classe de fármacos que atuam como potenciadores das incretinas. Ao inibir a enzima DPP-4, a sitagliptina aumenta os níveis de duas hormonas incretinas ativas conhecidas, o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o polipeptídeo insulínico dependente da glucose (GIP). As incretinas fazem parte de um sistema endógeno envolvido na regulação fisiológica da homeostase da glucose. Quando as concentrações de glicemia são normais ou elevadas, o GLP-1 e o GIP aumentam a síntese e a libertação de insulina a partir das células beta pancreáticas. O GLP-1 reduz também a secreção de glucagon a partir das células alfa pancreáticas, induzindo a redução da produção de glucose hepática.

Quando os níveis de glicemia são baixos, não se verifica estimulação da libertação da insulina nem supressão da secreção de glucagon. A sitagliptina é um inibidor potente e altamente seletivo da enzima DPP-4 e não inibe as enzimas estreitamente relacionadas DPP-8 ou DPP-9 em concentrações terapêuticas. A sitagliptina difere em termos de estrutura química e ação farmacológica dos análogos do GLP-1, insulina, sulfonilureias ou meglitinidas, biguanidas, agonistas do recetor gama ativado pelo proliferador do peroxisoma (PPAR γ), inibidores da alfa-

glucosidase e análogos da amilina.

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

Eficácia e segurança clínicas

No global, a sitagliptina melhorou o controlo da glicemia quando administrada em monoterapia ou num tratamento de associação em doentes adultos com diabetes tipo 2.

Em ensaios clínicos, a sitagliptina em monoterapia melhorou o controlo da glicemia induzindo reduções significativas da hemoglobina A1c (HbA1c) e da glicemia em jejum e pós-prandial. Observou-se redução da glicemia em jejum (GJ) às 3 semanas, o primeiro ponto temporal em que se procedeu à determinação da GJ. A incidência de hipoglicemia observada em doentes tratados com sitagliptina foi semelhante à do placebo. Não se verificou aumento do peso corporal em relação ao valor inicial durante a terapêutica com sitagliptina. Foi observada uma melhoria dos marcadores substitutos da função das células beta, incluindo o HOMA- β (Avaliação do modelo homeostático- β), do rácio proinsulina e insulina e das determinações da capacidade de resposta das células beta com base no teste de tolerância após refeições padrão frequentes.

Estudos de sitagliptina em associação com metformina

Num estudo clínico, controlado com placebo, com a duração de 24 semanas para avaliar a eficácia e segurança da adição de sitagliptina 100 mg uma vez por dia ao tratamento em curso com metformina, a sitagliptina proporcionou melhorias significativas nos parâmetros glicémicos em relação ao placebo. A alteração do peso corporal em relação ao valor inicial foi semelhante nos doentes tratados com sitagliptina em relação ao placebo. Neste estudo foi notificada uma incidência de hipoglicemia semelhante nos doentes tratados com sitagliptina ou com placebo.

Num estudo de terapêutica inicial, fatorial, controlado com placebo, com a duração de 24 semanas, verificou-se que a sitagliptina 50 mg duas vezes por dia em associação com metformina (500 mg ou 1000 mg duas vezes por dia) proporcionou melhorias significativas nos parâmetros glicémicos em comparação com qualquer um dos fármacos em monoterapia. A redução do peso corporal registada com a associação de sitagliptina e metformina foi semelhante à observada com metformina isoladamente ou com placebo; não se verificou qualquer alteração em relação ao valor inicial nos doentes tratados com sitagliptina em monoterapia. A incidência de hipoglicemia foi semelhante em todos os grupos de tratamento.

Estudo da sitagliptina em associação com metformina e uma sulfonilureia

Foi concebido um estudo controlado com placebo, com a duração de 24 semanas para avaliar a eficácia e segurança da sitagliptina (100 mg uma vez por dia) adicionada a glimepirida (em monoterapia ou em associação com metformina). A adição de sitagliptina à glimepirida e metformina proporcionou melhorias significativas nos parâmetros da glicemia. Nos doentes tratados verificou-se um aumento discreto do peso corporal (+1,1 kg) em relação aos doentes que receberam placebo.

Estudo da sitagliptina em associação com metformina e um agonista do PPAR γ

Foi desenhado um estudo controlado com placebo, com a duração de 26 semanas, para avaliar a eficácia e segurança da sitagliptina (100 mg uma vez por dia) adicionada à associação de pioglitazona e metformina. A adição de sitagliptina à pioglitazona e metformina proporcionou melhorias significativas nos parâmetros glicémicos. A variação do peso relativamente aos valores iniciais foi idêntica para os doentes tratados com sitagliptina comparativamente ao placebo. A incidência de hipoglicemia foi também semelhante em doentes tratados com sitagliptina ou placebo.

Estudo da sitagliptina em associação com metformina e insulina

Um estudo, controlado com placebo, com a duração de 24 semanas, foi desenhado para avaliar a eficácia e segurança da sitagliptina (100 mg uma vez por dia) adicionada à insulina (numa dose estável durante pelo menos 10 semanas) com ou sem metformina (pelo menos 1.500 mg). Em doentes a utilizar insulina pré-misturada a dose média diária foi de 70,9 U/dia. Em doentes a usar insulina não pré-misturada (de ação intermédia ou lenta), a dose média diária foi de 44,3 U/dia. Os resultados de 73% dos doentes que estavam a tomar metformina são apresentados na Tabela 2. A adição de sitagliptina à insulina resultou em melhorias significativas nos parâmetros glicémicos. Não houve alteração significativa no peso corporal em ambos os grupos em relação aos valores iniciais.

Tabela 2: Resultados da HbA_{1c} nos estudos com terapêutica associada de sitagliptina e metformina controlados com placebo*

Estudo	Valor basal médio da HbA _{1c} (%)	Alteração média em relação aos valores basais da HbA _{1c} (%)	Alteração média corrigida em relação ao Placebo da HbA _{1c} (%) (IC a 95 %)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada à terapêutica em curso com metformina ^D (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8; -0,5)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada à terapêutica em curso com glimepirida + metformina ^D (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1; -0,7)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com pioglitazona + metformina [†] (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0; -0,5)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada à terapêutica em curso com insulina + metformina [□] (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7; -0,4)

Terapêutica Inicial (duas vezes por dia) Sitagliptina 50 mg + metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8; -1,3)
Terapêutica Inicial (duas vezes por dia) Sitagliptina 50 mg + metformina 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3; -1,8)

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

† Médias dos mínimos quadrados ajustadas para a situação da terapêutica anti-hiperglicemiante anterior e valor basal.

‡ $p < 0,001$ em comparação com placebo ou com placebo + terapêutica associada.

□ (%) da HbA_{1c} na semana 24.

¶ (%) da HbA_{1c} na semana 26.

§ Médias dos mínimos quadrados ajustadas para a utilização da insulina na Visita 1 (pré-misturada vs. não pré-misturada [de ação intermédia ou ação lenta]) e valor inicial.

Num estudo com a duração de 52 semanas que comparou a eficácia e segurança da adição de sitagliptina 100 mg uma vez por dia ou de glipizida (uma sulfonilureia) em doentes com controlo

inadequado da glicemia em tratamento com metformina em monoterapia, a sitagliptina demonstrou ser semelhante a glipizida na redução da HbA_{1c} (alteração média de -0,7% em relação ao valor basal na semana 52, com um nível basal da HbA_{1c} de aproximadamente 7,5% nos dois grupos). A dose média de glipizida utilizada no grupo comparador foi de 10 mg por dia e cerca de 40% dos doentes necessitaram de uma dose de glipizida ≤ 5 mg/dia durante todo o estudo. Verificou-se, contudo, que um número de doentes que suspendeu o tratamento devido a falta de eficácia foi maior no grupo da sitagliptina do que no grupo da glipizida. Os doentes tratados com sitagliptina apresentaram uma redução média significativa do peso corporal (-1,5 kg) em relação ao valor inicial em comparação com os doentes tratados com glipizida (+1,1 kg), que apresentaram um ganho ponderal significativo. Neste estudo, o rácio proinsulina/insulina, um marcador da eficácia da síntese e da libertação de insulina, melhorou com o tratamento com sitagliptina e piorou com o tratamento com glipizida. A incidência de hipoglicemia registada no grupo da sitagliptina (4,9%) foi significativamente mais baixa do que no grupo da glipizida (32,0%).

Um estudo com a duração de 24 semanas, controlado por placebo, que envolveu 660 doentes foi desenhado para avaliar a segurança e a eficácia poupadora de insulina da sitagliptina (100 mg por dia) adicionada à insulina glargina, com ou sem metformina (pelo menos 1.500 mg) durante a intensificação da terapêutica com insulina. Entre os doentes a tomar metformina, o valor inicial de HbA_{1c} foi de 8,70% e o valor inicial da dose de insulina foi de 37 UI/dia. Os doentes foram instruídos para titular a sua dose de insulina glargina com base nos valores da glucose em jejum obtidos nas tiras de teste. Na semana 24, entre os doentes a tomar metformina, o aumento na dose diária da insulina foi de 19 UI/dia em doentes tratados com sitagliptina e 24 UI/dia em doentes tratados com placebo. A redução na HbA_{1c} para doentes tratados com sitagliptina, metformina e insulina foi de -1,35% em comparação com -0,90% para doentes tratados com placebo, metformina e insulina, uma diferença de -0,45% [95% IC: -0,62; -0,29]. A incidência de hipoglicemia foi de 24,9 % para doentes tratados com sitagliptina, metformina e insulina e de 37,8% para doentes tratados com placebo, metformina e insulina. A diferença foi devida essencialmente a uma maior percentagem de doentes no grupo do placebo que experimentou 3 ou mais episódios de hipoglicemia (9,1 vs. 19,8%). Não houve diferença na incidência de hipoglicemia grave.

Metformina

Mecanismo de ação

A metformina é uma biguanida com efeitos anti-hiperglicemiantes que reduz a glucose plasmática

tanto basal como pós-prandial. Não estimula a secreção da insulina, logo, não induz hipoglicemia.

A metformina poderá atuar através de três mecanismos:

- Por redução da produção de glucose hepática inibindo a glucogénese e a glicogenólise,
- No músculo, aumentando modestamente a sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização de glucose periférica,
- Retardando a absorção intestinal da glucose.

A metformina estimula a síntese do glicogénio intracelular atuando sobre a glicogénio sintase. A metformina aumenta a capacidade de transporte de tipos específicos de transportadores de membrana da glucose (GLUT-1 e GLUT-4).

Eficácia e segurança clínicas

No ser humano, independentemente da sua ação sobre a glicemia, a metformina exerce efeitos favoráveis no metabolismo dos lípidos. Este facto foi demonstrado com doses terapêuticas em estudos clínicos controlados, realizados a médio ou a longo prazo: a metformina reduz os níveis de colesterol total, C-LDL e triglicéridos.

O estudo prospetivo aleatorizado (UKPDS) estabeleceu o benefício a longo prazo do controlo intensivo da glicemia na diabetes tipo 2. A análise dos resultados obtidos em doentes com excesso de peso tratados com metformina após insucesso da dieta isoladamente demonstrou:

- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada com a diabetes no grupo da metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-anos) versus dieta isoladamente (43,3 acontecimentos/1.000 doentes-anos), $p=0,0023$ e versus grupos tratados com uma associação com sulfonilureia e insulina em monoterapia (40,1 acontecimentos/1.000 doentes-anos), $p=0,0034$
- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer mortalidade relacionada com a diabetes: 7,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 12,7 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, $p=0,017$
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: 13,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina versus 20,6 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, ($p=0,011$) e versus grupos tratados com a associação com uma sulfonilureia e com insulina em monoterapia 18,9 acontecimentos/1.000 doentes-anos ($p=0,021$)
- uma redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: 11 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 18 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, ($p=0,01$).

O TECOS foi um estudo aleatorizado, realizado em 14.671 doentes incluídos na análise da população por intenção-de-tratar com valores de $HbA_{1c} \geq 6,5$ a 8,0 % e doença cardiovascular (CV) estabelecida, em que receberam 100 mg de sitagliptina diariamente (7.332) (ou 50 mg diariamente, se os valores iniciais da TFGe fossem ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73 m²) ou placebo (7.339) adicionalmente ao tratamento convencional utilizado em cada região participante para atingir os valores-alvo de HbA_{1c} e para controlo dos fatores de risco CV. Doentes com TFGe < 30 ml/min/1,73 m² não foram incluídos neste estudo. A população em estudo incluiu 2.004 doentes com idade ≥ 75 anos e 3.324 doentes com compromisso renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m²).

Durante o decurso do estudo, a diferença média global estimada (desvio padrão) na HbA_{1c} entre

a sitagliptina e o grupo placebo foi de 0,29 % (0,01), 95 % IC (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

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

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

Tabela 3: Taxas dos resultados cardiovasculares compostos e resultados secundários principais

	Sitagliptina 100 mg		Placebo		Taxa de Risco (95% IC)	Valor-p [†]
	N (%)	Taxa de incidência por 100 doentes-anos*	N (%)	Taxa de incidência por 100 doentes-anos *		
Análise da População por Intenção-de-Tratar						
Número de doentes	7.332		7.339			
Parâmetro de avaliação final primário composto (Morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, ou internamento por angina instável)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	<0,001
Parâmetro de avaliação final secundário composto (Morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	<0,001
Resultados secundários						
Morte cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711

Enfarte do miocárdio (fatal e não fatal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81– 1,11)	0,487
AVC (fatal e não fatal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79– 1,19)	0,760
Internamento por angina instável	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70– 1,16)	0,419
Mortalidade por qualquer causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90– 1,14)	0,875
Internamento por insuficiência cardíaca congestiva ‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83– 1,20)	0,983

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

† Com base num modelo Cox estratificado por região. Para o parâmetro de avaliação final composto os valores-p correspondem a um teste de não-inferioridade, pretendendo demonstrar que a taxa de risco é inferior a 1,3. Para todos os outros parâmetros de avaliação final os valores-p correspondem a um teste de diferenças entre as taxas de risco.

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

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com metformina + sitagliptina em todos os subgrupos da população pediátrica na diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A segurança e eficácia da adição de sitagliptina em doentes pediátricos com diabetes tipo 2 dos 10 aos 17 anos de idade, com inadequado controlo glicémico com metformina e a fazer ou não insulina foram avaliadas em dois estudos durante 54 semanas. A adição de sitagliptina (administrada como sitagliptina + metformina ou sitagliptina + metformina de libertação prolongada (XR)) foi comparável à adição de placebo à metformina ou à metformina XR.

Enquanto na Semana 20 foi demonstrada uma redução superior da HbA_{1c} para sitagliptina + metformina / sitagliptina + metformina XR em relação à metformina na análise conjunta dos dois

estudos, os resultados dos estudos individuais foram inconsistentes. Além disso, a eficácia superior para sitagliptina + metformina / sitagliptina + metformina XR comparada com a de metformina, não foi observada na Semana 54. Logo, Sigmin não deve ser usado em doentes pediátricos com idade dos 10 aos 17 anos de devido a eficácia insuficiente (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Sigmin

Um estudo de bioequivalência realizado em indivíduos saudáveis demonstrou que

sitagliptina/cloridrato de metformina comprimidos com associação é bioequivalente à coadministração de sitagliptina e cloridrato de metformina em comprimidos individuais.

O seguinte texto reflete as propriedades farmacocinéticas das substâncias ativas individuais de metformina + sitagliptina.

Sitagliptina

Absorção

Após a administração de uma dose oral de 100 mg a indivíduos saudáveis, a sitagliptina foi rapidamente absorvida, registrando-se picos das concentrações plasmáticas (mediana do T_{max}) entre 1 e 4 horas após a administração; a AUC plasmática média da sitagliptina foi de 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ e a C_{max} de 950 nM. A biodisponibilidade absoluta da sitagliptina é de aproximadamente 87 %. Uma vez que a coadministração de uma refeição hiperlipídica com sitagliptina não exerceu qualquer efeito na farmacocinética, a sitagliptina pode ser administrada com ou sem alimentos.

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

Distribuição

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

Biotransformação

A sitagliptina é principalmente eliminada sob a forma inalterada na urina, sendo que o metabolismo é uma via de menor importância. Cerca de 79% da sitagliptina é excretada sob forma inalterada na urina.

Após a administração de uma dose oral de sitagliptina [^{14}C], aproximadamente 16% da radioatividade foi excretada sob a forma de metabolitos de sitagliptina. Seis metabolitos foram detetados em níveis vestigiais, não sendo previsível que contribuam para a atividade inibidora plasmática do DPP-4 da sitagliptina. Os estudos in vitro indicaram que a principal enzima responsável pelo limitado metabolismo da sitagliptina foi o CYP3A4, com contribuição do CYP2C8.

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

Eliminação

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

foi de aproximadamente 350 ml/min.

A eliminação da sitagliptina ocorre primariamente por excreção renal e envolve secreção tubular ativa. A sitagliptina é um substrato do transportador-3 aniônico orgânico humano (hOAT-3), o qual pode estar envolvido na eliminação renal da sitagliptina. Não foi estabelecida a relevância clínica do hOAT-3 no transporte da sitagliptina. A sitagliptina é também um substrato da glicoproteína-p, que poderá estar também envolvida na mediação da eliminação renal de sitagliptina. Verificou-se, contudo, que a ciclosporina, um inibidor da glicoproteína-p, não reduziu a clearance renal da sitagliptina. A sitagliptina não é um substrato para os transportadores OCT2 ou OAT1 ou PEPT1/2. In vitro, a sitagliptina não inibiu o transporte mediado pelo OAT3 (CI₅₀=160 µM) ou pela glicoproteína-p (até 250 µM) em concentrações plasmáticas com relevância terapêutica. Num estudo clínico, a sitagliptina exerceu um pequeno efeito sobre as concentrações plasmáticas de digoxina indicando que a sitagliptina poderá ser um fraco inibidor da glicoproteína-p.

Características dos doentes

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

Compromisso renal

Foi realizado um estudo aberto, com dose única, para avaliar a farmacocinética de uma dose reduzida de sitagliptina (50 mg) em doentes com vários graus de compromisso renal crónico, em comparação com indivíduos de controlo saudáveis. O estudo incluiu doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, assim como doentes com doença renal terminal submetidos a hemodiálise. Adicionalmente, os efeitos do compromisso renal na farmacocinética da sitagliptina em doentes com diabetes tipo 2 e compromisso renal ligeiro, moderado e grave (incluindo DRFT) foram avaliados utilizando uma análise farmacocinética da população.

Em comparação com os indivíduos de controlo saudáveis, a AUC plasmática da sitagliptina aumentou cerca de 1,2 vezes e 1,6 vezes em doentes com compromisso renal ligeiro (TFG ≥ 60 a < 90 ml/min) e doentes com compromisso renal moderado (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), respetivamente. Uma vez que, aumentos desta magnitude não são clinicamente relevantes, não é necessário ajustamento posológico nestes doentes.

A AUC plasmática da sitagliptina aumentou cerca de 2 vezes em doentes com compromisso renal moderado (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min), e cerca de 4 vezes em doentes com compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min), incluindo doentes com doença renal terminal, submetidos a hemodiálise. A sitagliptina foi moderadamente removida por hemodiálise (13,5% durante uma sessão de hemodiálise de 3 a 4 horas, iniciada 4 horas após a administração).

Compromisso hepático

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

Idosos

Não são necessários ajustes da dose em função da idade. A idade não teve um impacto

cl clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina com base numa análise farmacocinética da população dos dados obtidos em estudos de Fase I e Fase II. Os idosos (65 a 80 anos) apresentaram concentrações plasmáticas de sitagliptina cerca de 19% superiores às dos indivíduos mais jovens.

População pediátrica

A farmacocinética da sitagliptina (dose única de 50 mg, 100 mg ou 200 mg) foi estudada em doentes pediátricos (10 aos 17 anos de idade) com diabetes tipo 2. Nesta população, a AUC com ajuste de dose da sitagliptina em plasma, foi aproximadamente 18% inferior em comparação com doentes adultos com diabetes tipo 2 para uma dosagem de 100 mg. Não foram realizados estudos com sitagliptina em doentes pediátricos com < 10 anos de idade.

Outras características dos doentes

Não são necessários ajustes da dose em função do sexo, raça ou índice de massa corporal (IMC). Estas características não tiveram um efeito clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina com base numa análise composta dos dados farmacocinéticos de Fase I e numa análise farmacocinética da população dos dados obtidos em estudos de Fase I e Fase II.

Metformina

Absorção

Após uma dose oral de metformina, a T_{max} é atingida em 2,5 h. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg de metformina é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.

Após administração oral, a absorção da metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção da metformina é não linear. Com as doses e regimes posológicos habituais de metformina, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas no período de 24-48 h, sendo geralmente inferiores a 1 µg/ml. Em ensaios clínicos controlados verificou-se que os níveis plasmáticos máximos da metformina (C_{max}) não excederam 5 µg/ml, mesmo nas doses máximas.

Os alimentos reduzem o grau de absorção da metformina atrasando-a ligeiramente. Após a administração de uma dose de 850 mg, observou-se um pico da concentração plasmática 40% menor, uma redução de 25% da AUC e um prolongamento de 35 min. do tempo até ao pico da concentração plasmática. Desconhece-se a relevância clínica desta diminuição.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é inferior ao pico plasmático, registando-se aproximadamente ao mesmo tempo. Os eritrócitos representam, muito provavelmente, um compartimento de distribuição secundário. O V_d médio oscilou entre 63 – 276 l.

Biotransformação

A metformina é excretada sob a forma inalterada na urina. Não foram identificados quaisquer metabolitos no ser humano.

Eliminação

A clearance renal da metformina é > 400 ml/min., indicando que a metformina é eliminada por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semivida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 h. Nos casos em que a função renal se encontra diminuída, a

redução da clearance renal é proporcional à da creatinina pelo que a semivida de eliminação é prolongada, dando origem a um aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos em animais com Sigmin.

Não foi observada toxicidade adicional em resultado da associação terapêutica em estudos de 16 semanas, nos quais os cães foram tratados com metformina em monoterapia ou em associação com a sitagliptina. Nestes estudos, o NOEL (nível sem efeito) foi observado com exposições à sitagliptina cerca de 6 vezes superiores ao nível de exposição humana e com exposições à metformina cerca de 2,5 vezes superiores ao nível da exposição humana.

Os dados seguintes correspondem a resultados obtidos em estudos realizados com a sitagliptina ou metformina individualmente.

Sitagliptina

Foram observadas toxicidade renal e hepática em roedores com valores de exposição sistémica 58 vezes superiores ao nível de exposição humana, tendo-se verificado que o nível sem efeito é 19 vezes superior ao nível da exposição humana. No rato, observaram-se alterações nos dentes incisivos com níveis de exposição 67 vezes superiores ao nível de exposição clínico; relativamente a este achado o nível sem efeito foi 58 vezes superior, com base num estudo realizado no rato com a duração de 14 semanas. Desconhece-se a relevância destas observações para o ser humano. No cão, foram observados sinais físicos transitórios relacionados com o tratamento, alguns dos quais sugerem toxicidade neural, tais como respiração através da boca, salivação, emese espumosa branca, ataxia, tremor, atividade diminuída e/ou postura arqueada, com níveis de exposição cerca de 23 vezes superiores ao nível de exposição clínica. Além disso, o exame histológico revelou degeneração muito ligeira a ligeira do músculo-esquelético em doses que resultaram em níveis de exposição sistémica cerca de 23 vezes superiores ao nível de exposição no ser humano. O nível sem efeito relativamente a estes resultados foi 6 vezes superior ao nível de exposição clínica.

A sitagliptina não demonstrou ser genotóxica em estudos pré-clínicos. A sitagliptina não foi carcinogénica no ratinho. No rato, registou-se uma maior incidência de adenomas e carcinomas hepáticos com níveis de exposição sistémica 58 vezes superiores ao nível de exposição no ser humano. Uma vez que a hepatotoxicidade demonstrou correlacionar-se com a indução de neoplasia hepática no rato, este aumento da incidência de tumores hepáticos observado no rato foi provavelmente secundário à toxicidade hepática crónica registada com esta dose elevada. Devido à elevada margem de segurança (19 vezes neste nível sem efeito), estas alterações neoplásicas não são consideradas relevantes para o ser humano.

Não se observaram efeitos relacionados com o tratamento na fertilidade em ratos macho e fêmea aos quais se administrou sitagliptina antes e durante o acasalamento.

A sitagliptina não demonstrou quaisquer efeitos adversos num estudo de desenvolvimento pré/pós-natal realizado no rato.

Os estudos de toxicidade na reprodução revelaram um ligeiro aumento, relacionado com o tratamento, da incidência de malformações das costelas fetais (costelas ausentes, hipoplásicas e onduladas) nas crias de ratos, com níveis de exposição sistémica mais de 29 vezes acima dos níveis de exposição humana. Observou-se toxicidade materna em coelhos com níveis de

exposição mais de 29 vezes superiores aos níveis da exposição humana. Devido às elevadas margens de segurança, estas observações não sugerem um risco relevante para a reprodução humana. A sitagliptina é excretada em quantidades consideráveis no leite do rato fêmea lactante (rácio leite/plasma: 4:1).

Metformina

Os dados pré-clínicos da metformina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Povidona (K29/32)

Celulose microcristalina PH 102

Crospovidona tipo A

Fumarato sódico de estearilo

Revestimento do comprimido:

Álcool polivinílico E1203

Dióxido de titânio E171

Macrogol 3350 E1521

Talco E553b

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters PVC/PVdC-Alu.

Apresentações: 14, 28 e 56 comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lifewell Pharmaceutical & Healthcare, Lda.
Rua da Boavista 417 A
3720-502 Santiago de Riba-Ul
Portugal

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

Registo nº 5838677 no INFARMED, I.P. – 14 comprimidos revestidos por película
Registo nº 5838701 no INFARMED, I.P. – 28 comprimidos revestidos por película
Registo nº 5838719 no INFARMED, I.P. – 56 comprimidos revestidos por película

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

29 de Julho de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07/2022