NOME DO MEDICAMENTO: **Sitagliptina Disit 25 mg, 50 mg e 100 mg comprimidos revestidos por película**; **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**: **25 mg**: Cada comprimido contém 28,343 mg de cloridrato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 25 mg de sitagliptina. **50 mg:** Cada comprimido contém 56,685 mg de cloridrato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 50 mg de sitagliptina; **100 mg:** Cada comprimido contém 113,37 mg de cloridrato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 100 mg de sitagliptina. **FORMA FARMACÊUTICA**: Comprimido revestido por película; **25mg:** Comprimido revestido por película redondo, biconvexo, de cor rosa e sem ranhuras; **50 mg:** Comprimido revestido por película redondo, biconvexo, de cor amarelo claro e sem ranhuras; **100mg:** Comprimido revestido por película redondo, biconvexo, de cor beje e sem ranhuras. **Indicações terapêuticas:** Em doentes adultos com diabetes *mellitus tipo 2*, Sitagliptina Disit está indicado para melhorar o controlo da glicemia: Em monoterapia: - Em doentes não controlados de forma adequada pela dieta e o exercício isoladamente e para os quais a administração de metformina é inapropriada devido a contraindicações ou intolerância. Em terapêutica oral dupla em associação com: - metformina quando a dieta e o exercício, associados a metformina em monoterapia, não proporcionam um adequado controlo da glicemia. - uma sulfonilureia quando a dieta e o exercício, associados a uma dose máxima tolerada de sulfonilureia em monoterapia, não proporcionam um adequado controlo da glicemia e quando a metformina é inapropriada devido a contraindicação ou intolerância. - um agonista do recetor gama ativado pelo proliferador de peroxissoma (PPARγ) (i.e. uma tiazolidinediona) quando a utilização do agonista do PPARγ é apropriada e a dieta e o exercício associados ao agonista do PPARγ isoladamente não proporcionam um adequado controlo da glicemia. Em terapêutica oral tripla em associação com: - uma sulfonilureia e metformina quando a dieta e o exercício, associados a uma terapêutica dupla com estes medicamentos, não proporcionam o adequado controlo da glicemia. - um agonista do PPARγ e a metformina quando a utilização do agonista do PPARγ é apropriada e quando a dieta e o exercício, associados a uma terapêutica dupla com estes medicamentos, não proporcionam um adequado controlo da glicemia. Sitagliptina Disit está também indicado como terapêutica adjuvante à insulina (com ou sem metformina) quando a dieta e o exercício, associados a uma dose estável de insulina, não proporcionam um adequado controlo da glicemia. *Posologia e modo de administração:* Posologia: A dose é de 100 mg de sitagliptina uma vez por dia. Quando é utilizada em associação com a metformina e/ou com um agonista do PPARγ, a dose da metformina e/ou do agonista do PPARγ deve ser mantida e Sitagliptina Disit deve ser administrado concomitantemente. Nos casos em que Sitagliptina Disit é utilizado em associação com uma sulfonilureia ou com insulina, deve considerar-se a utilização de uma dose mais baixa da sulfonilureia ou da insulina para reduzir o risco de hipoglicemia. Se for esquecida uma dose de Sitagliptina Disit, deverá ser tomada assim que o doente se lembrar. Não se deve tomar uma dose dupla no mesmo dia. Populações especiais: *Compromisso renal:* Quando se considerar a utilização de sitagliptina em associação com outro medicamento antidiabético, devem ser verificadas as condições para utilização em doentes com compromisso renal. Para doentes com compromisso renal ligeiro (Taxa de Filtração Glomerular [TFG] ≥ 60 a < 90 ml/min), não é necessário qualquer ajuste da dose. Para doentes com compromisso renal moderado (TFG≥ 45 a < 60 ml/min), não é necessário qualquer ajuste da dose. Para doentes com compromisso renal moderado (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min), a dose de Sitagliptina Disit é 50 mg uma vez por dia. Para doentes com compromisso renal grave (TFG≥ 15 a < 30 ml/min) ou com doença renal de fase terminal (TFG < 15 ml/min), incluindo os doentes a necessitar de hemodiálise ou diálise peritoneal, a dose de Sitagliptina Disit é de 25 mg uma vez por dia. O tratamento pode ser administrado independentemente do momento da diálise. Uma vez que existe um ajuste da dosagem com base na função renal, é recomendada a avaliação da função renal antes do início do tratamento com Sitagliptina Disit e periodicamente a partir daí. *Compromisso hepático:* Não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Sitagliptina Disit não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave e deve ser exercida precaução. No entanto, como a sitagliptina é eliminada principalmente por via renal, não é expectável que o compromisso hepático grave afete a farmacocinética da sitagliptina. *Idosos:* Não é necessário qualquer ajuste da dose baseado na idade. *População pediátrica*: A segurança e eficácia de sitagliptina em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Modo de administração: Sitagliptina Disit pode ser tomado com ou sem alimentos. **Contraindicações**: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados. **Advertências e precauções especiais de utilização:** Geral: Sitagliptina Disit não deve ser usado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética. Pancreatite aguda: A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada com o risco de desenvolver pancreatite aguda. Os doentes devem ser informados dos sintomas característicos da pancreatite aguda: dor abdominal grave, persistente. Tem-se observado a resolução da pancreatite após a interrupção da sitagliptina (com ou sem tratamento de suporte), mas foram notificados casos muito raros de pancreatite hemorrágica ou necrosante e/ou morte. Se se suspeitar de pancreatite, Sitagliptina Disit e outros medicamentos potencialmente suspeitos devem ser interrompidos; se for confirmada pancreatite aguda, Sitagliptina Disit não deve ser reiniciado. Deve ser usada precaução em doentes com história de pancreatite. Hipoglicemia quando usado em associação com outros medicamentos anti-hiperglicémicos: Nos ensaios clínicos com sitagliptina usado em monoterapia e como parte de uma terapêutica de associação com medicamentos que não provocam, reconhecidamente, hipoglicemia (ou seja, metformina e/ou um agonista do PPARγ), as taxas de hipoglicemia notificadas com sitagliptina, foram semelhantes às taxas dos doentes a tomar placebo. Foi observada hipoglicemia quando a sitagliptina foi utilizada em associação com insulina ou com uma sulfonilureia. Assim, para reduzir o risco de hipoglicemia, dever-se-á considerar a utilização de uma dose mais baixa da sulfonilureia ou da insulina. Compromisso renal: A sitagliptina é excretada por via renal. Para atingir concentrações plasmáticas de sitagliptina idênticas às dos doentes com função renal normal, são recomendadas doses mais baixas em doentes com TFG < 45 ml/min, assim como em doentes com doença renal de fase terminal a necessitar de hemodiálise

ou diálise peritoneal. Quando se considerar a utilização de sitagliptina em associação com outro medicamento antidiabético, devem ser verificadas as condições para utilização em doentes com compromisso renal. Reações de hipersensibilidade: Na pós-comercialização foram notificadas reações de hipersensibilidade graves em doentes tratados com sitagliptina. Estas reações incluem anafilaxia, angiedema, e situações cutâneas exfoliativas incluindo síndrome de Stevens-Johnson. O aparecimento destas reações ocorreu nos primeiros 3 meses após o início do tratamento, com algumas notificações após a primeira dose. Se se suspeita de reação de hipersensibilidade, Sitagliptina Disit deve ser interrompido. Outras causas potenciais para o acontecimento devem ser avaliadas e um tratamento alternativo para a diabetes deve ser iniciado. Penfigóide bolhoso: Tem havido notificações de penfigóide bolhoso em doentes a tomar inibidores da DPP-4 incluindo sitagliptina. Se se suspeitar de penfigóide bolhoso, Sitagliptina Disit deve ser descontinuado. **Interações medicamentosas e outras formas de interação**: Efeitos de outros medicamentos na sitagliptina: Os dados clínicos a seguir descritos sugerem que é baixo o risco de interações clinicamente significativas com medicamentos coadministrados. Estudos in vitro indicaram que a principal enzima responsável pelo limitado metabolismo da sitagliptina é o CYP3A4, com contribuição do CYP2C8. Em doentes com função renal normal, o metabolismo, incluindo pelo CYP3A4, desempenha apenas um pequeno papel na clearance da sitagliptina. O metabolismo pode desempenhar uma função mais significativa na eliminação da sitagliptina em caso de compromisso renal grave ou doença renal de fase terminal. Por esta razão, é possível que os inibidores potentes do CYP3A4 (i.e., cetoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) possam alterar a farmacocinética da sitagliptina em doentes com compromisso renal grave ou doença renal de fase terminal. Os efeitos dos inibidores potentes do CYP3A4 em caso de compromisso renal não foram avaliados num estudo clínico. Os estudos in vitro sobre o transporte demonstraram que a sitagliptina é um substrato para a glicoproteína-p e para o transportador aniónico orgânico-3 (OAT3). O transporte da sitagliptina mediado pelo OAT3 foi inibido in vitro pela probenecida, apesar do risco de interações com significado clínico se considerar baixo. A administração concomitante de inibidores do OAT3 não foi avaliada in vivo. Metformina: A administração concomitante de doses múltiplas de 1.000 mg de metformina duas vezes por dia, com 50 mg de sitagliptina, não alterou significativamente a farmacocinética da sitagliptina em doentes com diabetes tipo 2. Ciclosporina: Foi realizado um estudo para avaliar o efeito da ciclosporina, um inibidor potente da glicoproteína-p, na farmacocinética da sitagliptina. A administração concomitante de uma dose oral única de 100 mg de sitagliptina e de uma dose oral única de 600 mg de ciclosporina aumentou a AUC e a Cmax da sitagliptina em, aproximadamente, 29% e 68%, respetivamente. Estas alterações na farmacocinética da sitagliptina não foram consideradas clinicamente significativas. A clearance renal da sitagliptina não foi alterada de forma significativa. Logo, não serão de esperar interações significativas com outros inibidores da glicoproteína-p. Efeitos da sitagliptina noutros medicamentos: Digoxina: A sitagliptina teve um pequeno efeito nas concentrações plasmáticas de digoxina. Após a administração diária de 0,25 mg de digoxina concomitantemente com 100 mg de sitagliptina durante 10 dias, a AUC plasmática da digoxina foi aumentada, em média, em cerca de 11 % e a Cmax plasmática, em média, em cerca de 18 %. Não é recomendado qualquer ajuste da dose da digoxina. No entanto, os doentes com risco de toxicidade de digoxina devem ser monitorizados quando sitagliptina e digoxina são administradas concomitantemente. Os estudos in vitro sugerem que a sitagliptina não inibe nem induz as isoenzimas do CYP450. Nos estudos clínicos, a sitagliptina não alterou de forma significativa a farmacocinética da metformina, gliburida, sinvastatina, rosiglitazona, varfarina ou dos contracetivos 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. **Efeitos indesejáveis:** *Resumo do perfil de segurança*: Foram notificadas reações adversas graves, incluindo pancreatite e reações de hipersensibilidade. Foi notificada hipoglicemia em associação com a sulfonilureia (4,7 %-13,8 %) e insulina (9,6 %). Lista de reações adversas: As reações adversas são indicadas a seguir por classes de sistemas de órgãos e frequência. Frequência de reações adversas identificadas em estudos clínicos controlados com placebo da sitagliptina em monoterapia e experiência pós-comercialização. Doenças do sistema imunitário: *Frequência desconhecida* - reações de hipersensibilidade incluindo respostas anafiláticas*,; Doenças do metabolismo e da nutrição: *Frequente*: hipoglicemia†; Doenças do sistema nervoso: *Frequente*: cefaleias, Pouco frequente: tonturas; Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: *Frequência desconhecida*: doença pulmonar intersticial*; Doenças gastrointestinais: *Pouco frequente:* obstipação, *Frequência desconhecida*: vómitos*, pancreatite aguda *,†,‡, pancreatite necrosante e hemorrágica fatal e não-fatal*,†; Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: *Pouco frequente*: prurido*, *Frequência desconhecida*: angiedema*,†, erupção cutânea*,†, urticária*,†, vasculite cutânea*,†, situações cutâneas exfoliativas incluindo síndrome de Stevens-Johnson*,†, penfigóide bolhoso*; Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos: *Frequência desconhecida*: artralgia*, mialgia*, dorsalgia*, artropatia*, *Doenças renais e urinárias*: *Frequência desconhecida:* função renal insuficiente*, insuficiência renal aguda*.*Reações adversas que foram identificadas através da vigilância pós-comercialização; † Ver RCM completo; ‡ Ver Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS. Descrição das reações adversas selecionadas: Adicionalmente às experiências adversas relacionadas com o fármaco descritas acima, experiências adversas notificadas independentemente da relação causal com a medicação e que ocorreram em pelo menos 5% e mais frequentemente em doentes tratados com sitagliptina, incluíram infeções do trato respiratório superior e nasofaringite. Experiências adversas adicionais reportadas independentemente da relação causal com a medicação que ocorreram mais frequentemente em doentes tratados com sitagliptina (não atingindo o nível 5 %, mas que ocorreram com uma incidência superior a > 0,5 % com a sitagliptina do que com o grupo controlo) incluíram osteoartrite e dor nas extremidades. Algumas reações adversas foram observadas mais frequentemente em estudos de associação de sitagliptina com outros medicamentos antidiabéticos do que em estudos com sitagliptina em monoterapia. Estes incluíram hipoglicemia (muito frequente com a associação de

sulfonilureia e metformina), gripe (frequente com insulina (com ou sem metformina)), náuseas e vómitos (frequente com metformina), flatulência (frequente com metformina ou pioglitazona), obstipação (frequente com a associação de sulfonilureia e metformina), edema periférico (frequente com pioglitazona ou com a associação de pioglitazona e metformina), sonolência e diarreia (pouco frequente com a metformina) e boca seca (pouco frequente com insulina (com ou sem metformina)). *Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS:* O Ensaio para Avaliar os Resultados Cardiovasculares com sitagliptina "Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)" incluiu 7.332 doentes num braço que recebeu sitagliptina, 100 mg por dia (ou 50 mg por dia, se os valores iniciais da taxa de filtração glomerular estimada fossem ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73 m2), e 7.339 doentes num braço que recebeu placebo, numa análise por intenção-de-tratar. Ambos os tratamentos foram adicionados ao tratamento convencional utilizado em cada região participante para atingir os valores-alvo de 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. **TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**: ALTER, S.A., Estrada Marco do Grilo, Zemouto, 2830 Coina, Portugal, **DATA DA REVISÃO DO TEXTO**: outubro 2021; Medicamento Sujeito a Receita Médica; Medicamento Comparticipado.