Januvia 50 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Januvia 25 mg, comprimés pelliculés
Januvia 50 mg, comprimés pelliculés
Januvia 100 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Januvia 25 mg, comprimés pelliculés
Chaque comprimé contient du phosphate de sitagliptine monohydraté, équivalent à 25 mg de sitagliptine.

Januvia 50 mg, comprimés pelliculés
Chaque comprimé contient du phosphate de sitagliptine monohydraté, équivalent à 50 mg de sitagliptine.

Januvia 100 mg, comprimés pelliculés
Chaque comprimé contient du phosphate de sitagliptine monohydraté, équivalent à 100 mg de sitagliptine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Januvia 25 mg, comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé rond, de couleur rose portant l'inscription “221” sur une face.

Januvia 50 mg, comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé rond, de couleur beige clair portant l'inscription “112” sur une face.

Januvia 100 mg, comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé rond, de couleur beige portant l'inscription “277” sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Chez les patients diabétiques adultes de type 2, Januvia est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie :

en monothérapie

- chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.

en bithérapie orale, en association à

- la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

- un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.

- un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxysomes gamma (PPARγ) (thiazolidinedione), lorsque celui-ci est approprié et que son utilisation en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

en trithérapie orale, en association à

- un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

- un agoniste des récepteurs PPARγ et à la metformine, lorsque l'agoniste des récepteurs PPARγ est approprié et qu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Januvia est également indiqué en addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La posologie est de 100 mg de sitagliptine une fois par jour. En cas d'utilisation en association à la metformine et/ou à un agoniste des récepteurs PPARγ, la posologie de la metformine et/ou de l'agoniste des récepteurs PPARγ doit être maintenue, et Januvia administré de façon concomitante.

Quand Januvia est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une dose de Januvia, le patient doit prendre cette dose dès qu'il s'en rend compte. Il ne faut pas prendre une double dose le même jour.

Populations particulières
Insuffisance rénale
Lorsque l'utilisation de la sitagliptine en association à un autre médicament antidiabétique est envisagée, les précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal doivent être vérifiées.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire [DFG] ≥ 60 et < 90 mL/min), aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG ≥ 45 et < 60 mL/min), aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG ≥ 30 et < 45 mL/min), la posologie de Januvia est de 50 mg une fois par jour.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG ≥ 15 et < 30 mL/min) ou une insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min), y compris celles nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, la posologie de Januvia est de 25 mg une fois par jour. Le traitement peut être administré sans tenir compte du moment de la dialyse.

Dans la mesure où la posologie doit être adaptée selon la fonction rénale, l'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation du traitement par Januvia et périodiquement par la suite.

Insuffisance hépatique
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Januvia n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère et doit être utilisé avec prudence (voir rubrique 5.2).

Dans la mesure où la sitagliptine est principalement éliminée par voie rénale, aucune influence sur la pharmacocinétique de la sitagliptine n'est attendue en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Sujets âgés
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge.

Population pédiatrique
La sitagliptine ne doit pas être utilisée chez les enfants et adolescents âgés de 10 ans à 17 ans en raison d'une efficacité insuffisante. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. La sitagliptine n'a pas été étudiée chez les enfants âgés de moins de 10 ans.

Mode d'administration
Januvia peut être pris au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales
Januvia ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Pancréatite aiguë
L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de survenue de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. Une résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la sitagliptine (avec ou sans traitement d'appoint) mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été rapportés. En cas de suspicion de pancréatite, Januvia ainsi que les autres médicaments potentiellement responsables doivent être arrêtés ; si la pancréatite aiguë est confirmée, Januvia ne doit pas être réintroduit. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

Hypoglycémie en association à d'autres médicaments antihyperglycémiants
Au cours des essais cliniques réalisés avec Januvia soit en monothérapie, soit en association avec des médicaments qui n'entraînent habituellement pas d'hypoglycémie (par exemple metformine et/ou un agoniste des récepteurs PPARγ), l'incidence des hypoglycémies observées avec la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Des hypoglycémies ont été observées lorsque la sitagliptine a été utilisée en association avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant. Pour réduire le risque d'hypoglycémie, une posologie plus faible du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut donc être envisagée (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale
La sitagliptine est excrétée par voie rénale. Pour atteindre des concentrations plasmatiques de sitagliptine similaires à celles obtenues chez les patients ayant une fonction rénale normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients ayant un DFG < 45 mL/min ainsi que chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Lorsque l'utilisation de la sitagliptine en association à un autre médicament antidiabétique est envisagée, les précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal doivent être vérifiées.

Réactions d'hypersensibilité
Depuis la commercialisation, il a été rapporté, chez des patients traités par sitagliptine, des cas graves de réactions d'hypersensibilité. Ces réactions incluent anaphylaxie, angio-œdème et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson. Ces réactions sont apparues dans les 3 premiers mois après l'initiation du traitement, certains cas apparaissant après la première prise. Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, Januvia doit être arrêté. Les autres causes éventuelles doivent être évaluées, et un autre traitement pour le diabète doit être initié.

Pemphigoïde bulleuse
Depuis la commercialisation, des cas de pemphigoïde bulleuse ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la DPP-4, dont la sitagliptine. En cas de suspicion d'une pemphigoïde bulleuse, Januvia doit être arrêté.

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur la sitagliptine
Les données cliniques décrites ci-dessous suggèrent que le risque d'interactions cliniquement significatives en cas d'association avec d'autres médicaments est faible.

Des études *in vitro* ont montré que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine est le CYP3A4 avec une contribution du CYP2C8. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, le métabolisme, y compris via le CYP3A4, ne joue qu'un faible rôle dans la clairance de la sitagliptine. Le métabolisme peut jouer un rôle plus important dans l'élimination de la sitagliptine dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère ou terminale. Pour cette raison, chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale, il est possible que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, la clarithromycine) puissent modifier la pharmacocinétique de la sitagliptine. Les effets des inhibiteurs puissants du CYP3A4 dans le cadre d'une insuffisance rénale n'ont pas été évalués dans les études cliniques.

Les études de transport *in vitro* ont montré que la sitagliptine est un substrat de la glycoprotéine P et du système de transport anionique organique 3 (OAT3). Le transport de la sitagliptine par l'intermédiaire du système anionique organique OAT3 a été inhibé *in vitro* par le probénécide, bien que le risque d'interactions cliniquement significatives soit considéré comme faible. L'administration concomitante d'inhibiteurs du système de transport anionique organique OAT3 n'a pas été évaluée *in vivo*.

Metformine : chez les patients diabétiques de type 2, l'administration concomitante en doses multiples de 1 000 mg deux fois par jour de metformine et de 50 mg de sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la sitagliptine.

Ciclosporine : une étude a été réalisée afin d'évaluer l'effet de la ciclosporine, un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P, sur la pharmacocinétique de la sitagliptine. L'administration simultanée d'une dose unique par voie orale de 100 mg de sitagliptine et d'une dose unique par voie orale de 600 mg de ciclosporine a augmenté l'ASC et la C_{max} de la sitagliptine, respectivement d'environ 29 % et 68 %. Ces modifications de la pharmacocinétique de la sitagliptine n'ont pas été considérées comme étant cliniquement significatives. La clairance rénale de la sitagliptine n'a pas été modifiée de façon significative. Aucune interaction significative n'est donc attendue avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments
Digoxine : la sitagliptine a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine. Après administration simultanée de 0,25 mg de digoxine et de 100 mg de sitagliptine par jour pendant 10 jours, l'ASC plasmatique de la digoxine a été augmentée de 11 % en moyenne et la C_{max} plasmatique de 18 % en moyenne. Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est recommandé. Cependant, chez les patients pour lesquels il existe un risque de toxicité de la digoxine, une surveillance doit être effectuée en cas d'administration simultanée de sitagliptine et de digoxine.

Des données *in vitro* suggèrent que les isoenzymes du CYP450 ne sont ni inhibées, ni induites par la sitagliptine. Dans les études cliniques, la sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la simvastatine, de la rosiglitazone, de la warfarine ou des contraceptifs oraux, fournissant des preuves *in vivo* d'une faible capacité à provoquer des interactions avec les substrats du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9 et du système de transport cationique organique (OCT). La sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P *in vivo*.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la sitagliptine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à forte dose (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. En raison de l'absence de données chez l'Homme, Januvia ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement
On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Les études animales ont montré que la sitagliptine est retrouvée dans le lait maternel. Januvia ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité
Les données chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet de la sitagliptine sur la fertilité mâle et femelle. Il n'existe pas de données chez l'Homme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Januvia n'a pas d'effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements et une somnolence ont été rapportés.

De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque Januvia est administré en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (4,7 % - 13,8 %) et à l'insuline (9,6 %) (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau
Les effets indésirables sont répertoriés ci-après (Tableau 1) par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques avec la sitagliptine en monothérapie *versus* placebo et depuis la commercialisation

Effets indésirables	**Fréquence des effets indésirables**
Affections hématologiques et du système lymphatique	
thrombopénie	Rare
Affections du système immunitaire	
réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques*,†	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
hypoglycémie†	Fréquent
Affections du système nerveux	
céphalées	Fréquent
étourdissements	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
maladie pulmonaire interstitielle*	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	
constipation	Peu fréquent
vomissements*	Fréquence indéterminée
pancréatite aiguë*, †, ‡	Fréquence indéterminée
pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non-fatale*,†	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
prurit*	Peu fréquent

angio-œdème*,†	Fréquence indéterminée
éruption cutanée*,†	Fréquence indéterminée
urticaire*,†	Fréquence indéterminée
vascularite cutanée*,†	Fréquence indéterminée
lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson*,†	Fréquence indéterminée
pemphigoïde bulleuse*	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
arthralgie*	Fréquence indéterminée
myalgies*	Fréquence indéterminée
douleur dorsale*	Fréquence indéterminée
arthropathie*	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	
altération de la fonction rénale*	Fréquence indéterminée
insuffisance rénale aiguë*	Fréquence indéterminée

* Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.
† Voir rubrique 4.4.
‡ Voir *Etude de sécurité cardiovasculaire TECOS* ci-après.

Description des effets indésirables sélectionnés
En plus des effets indésirables liés au médicament, décrits ci-dessus, les effets indésirables rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament et survenus chez au moins 5 %, et plus fréquemment, chez les patients traités par la sitagliptine, incluaient l'infection des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite. Des effets indésirables additionnels, rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament, qui ont été plus fréquents chez les patients traités par la sitagliptine (sans atteindre le seuil de 5 %, mais avec une incidence > 0,5 % avec la sitagliptine comparé au groupe contrôle), comprenaient l'arthrose et des douleurs aux extrémités.

Lors des études sur l'utilisation concomitante de la sitagliptine avec d'autres médicaments antidiabétiques, certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment par rapport aux études sur l'utilisation de la sitagliptine en monothérapie. Ces effets incluent l'hypoglycémie (très fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide et metformine), la grippe (fréquent, en cas de co-administration avec de l'insuline (avec ou sans metformine)), des nausées et des vomissements (fréquent, en cas de co-administration avec metformine), la flatulence (fréquent, en cas de co-administration avec metformine ou pioglitazone), la constipation (fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide et metformine), l'œdème périphérique (fréquent, en cas de co-administration avec pioglitazone ou pioglitazone et metformine), des somnolences et des diarrhées (rare, en cas de co-administration avec metformine), et la bouche sèche (rare, en cas de co-administration avec l'insuline (avec ou sans metformine)).

Population pédiatrique
Dans les essais cliniques avec la sitagliptine menés chez des patients pédiatriques âgés de 10 ans à 17 ans présentant un diabète de type 2, le profil des effets indésirables était comparable à celui observé chez les adultes.

Etude de sécurité cardiovasculaire TECOS
L'étude TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) a inclus dans la population en intention de traiter 7 332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) était ≥ 30 et <50 mL/min/1,73 m^2), et 7 339 patients recevant le placebo. Les deux traitements étaient ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA_{1c} et les facteurs de risque cardiovasculaire. L'incidence globale des évènements indésirables graves a été similaire entre les patients recevant la sitagliptine et ceux recevant le placebo.

Dans la population en intention de traiter, parmi les patients sous insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 2,7 % chez les patients traités par sitagliptine et de 2,5 % chez les patients recevant le placebo ; parmi les patients qui n'étaient ni sous insuline ni sous sulfamides hypoglycémiants à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 1,0 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,7 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence des pancréatites confirmées par adjudication a été de 0,3 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,2 % chez les patients recevant le placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:
en Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet:

www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be, **au Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Au cours des essais cliniques contrôlés conduits chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine ont été administrées. Des allongements minimes de l'intervalle QTc, qui n'ont pas été considérés comme étant cliniquement pertinents, ont été observés dans une étude à la dose de 800 mg de sitagliptine. On ne dispose d'aucune expérience pour des doses supérieures à 800 mg dans les études cliniques. Dans les études de phase I à doses répétées, il n'a pas été observé d'effets indésirables cliniques dose-dépendants lors de l'administration de sitagliptine à des doses allant jusqu'à 600 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 10 jours et à des doses allant jusqu'à 400 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 28 jours.

En cas de surdosage, les mesures habituelles seront mises en œuvre, si nécessaire : par exemple l'élimination du produit non absorbé du tube digestif, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et la mise en route d'un traitement symptomatique.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), code ATC : A10BH01.

Mécanisme d'action
Januvia appartient à une classe d'hypoglycémiants oraux appelés inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). L'amélioration du contrôle glycémique observée avec ce médicament pourrait s'expliquer par l'augmentation des taux des hormones incrétines actives. Les hormones incrétines, notamment le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), sont libérées par l'intestin tout au long de la journée et leurs 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 la glycémie est normale ou élevée, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas par des voies de signalisation intracellulaire faisant intervenir l'AMP cyclique. Un traitement par le GLP-1 ou par des inhibiteurs de la DPP-4 dans des modèles animaux de diabète de type 2 a amélioré la sensibilité des cellules bêta au glucose et stimulé la biosynthèse et la libération d'insuline. L'augmentation des taux d'insuline entraîne une augmentation de la captation tissulaire du glucose. De plus, le GLP-1 diminue la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas. La diminution des taux de glucagon associée à l'augmentation des taux d'insuline a entraîné une réduction de la production hépatique de glucose, avec pour conséquence une diminution de la glycémie. Les effets du GLP-1 et du GIP sont glucose-dépendants de sorte que lorsque la glycémie est basse, il n'y a pas de stimulation de la libération d'insuline et de suppression de la sécrétion de glucagon par le GLP-1. Pour le GLP-1 et le GIP, la stimulation de la libération d'insuline est accrue lorsque le glucose augmente au-delà des 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 incrétines en produits inactifs. La sitagliptine empêche l'hydrolyse des hormones incrétines par la DPP-4, d'où une augmentation des concentrations plasmatiques des formes actives du GLP-1 et du GIP. En augmentant les taux d'incrétines actives, la sitagliptine augmente la libération d'insuline et diminue les taux de glucagon d'une manière glucose-dépendante. Chez les patients diabétiques de type 2 avec hyperglycémie, ces modifications des taux d'insuline et de glucagon conduisent à une diminution du taux d'hémoglobine A_{1c} (HbA_{1c}) et une diminution des glycémies à jeun et postprandiale. Le mécanisme d'action glucose-dépendant de la sitagliptine se distingue de celui des sulfamides hypoglycémiants qui augmentent la sécrétion d'insuline même lorsque la glycémie est basse et qui peuvent entraîner une hypoglycémie chez les patients diabétiques de type 2 et chez les sujets normaux. La sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme DPP-4 et n'inhibe pas les enzymes étroitement apparentées DPP-8 ou DPP-9 aux concentrations thérapeutiques.

Dans une étude de 2 jours réalisée chez des sujets sains, la sitagliptine seule a augmenté la concentration de la forme active du GLP-1 alors que la metformine seule a augmenté à la fois la concentration totale du GLP-1 et la concentration de sa forme active dans des proportions similaires. L'administration simultanée de sitagliptine et de metformine a eu un effet additif sur les concentrations de la forme active du GLP-1. La sitagliptine augmente la concentration de la forme active du GIP, mais pas la metformine.

Efficacité et sécurité clinique
En résumé, la sitagliptine, administrée en monothérapie ou en association, a amélioré le contrôle de la glycémie chez les patients adultes présentant un diabète de type 2 (voir Tableau 2).

Deux études ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine en monothérapie. Le traitement par 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, en monothérapie, a entraîné des améliorations significatives du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale à 2 heures *versus* placebo dans deux études de 18 semaines et 24 semaines. Une amélioration des marqueurs intermédiaires de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA-β (*Homeostasis Model Assessment-β*), le rapport proinsuline/insuline et les mesures de la sensibilité des cellules bêta par le test de tolérance glucidique avec prélèvements répétés a été observée. Chez les patients traités par sitagliptine, l'incidence des hypoglycémies observée était similaire à celle observée sous placebo. Dans aucune des études, le poids corporel n'a augmenté par rapport au poids corporel initial au cours du traitement par la sitagliptine comparé à une petite réduction chez les patients ayant reçu le placebo.

Dans deux études de 24 semaines réalisées avec la sitagliptine en ajout soit à la metformine dans l'une, soit à la pioglitazone dans l'autre, l'ajout de 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, a permis d'améliorer significativement les paramètres glycémiques par rapport au placebo. La modification de poids corporel par rapport à la valeur initiale était similaire chez les patients traités par la sitagliptine et chez ceux recevant le placebo. Dans ces études, l'incidence des hypoglycémies rapportées était similaire chez les patients traités par la sitagliptine ou le placebo.

Une étude de 24 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée au glimépiride seul ou au glimépiride associé à la metformine. L'ajout de la sitagliptine, soit au glimépiride seul, soit à l'association glimépiride/metformine, a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Le poids corporel a légèrement augmenté chez les patients traités par sitagliptine par rapport à ceux sous placebo.

Une étude de 26 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à l'association pioglitazone et metformine. L'ajout de la sitagliptine à l'association pioglitazone et metformine a entraîné une amélioration significative des paramètres glycémiques. La modification du poids corporel par rapport à la valeur initiale était similaire chez les patients traités par sitagliptine et ceux recevant le placebo. L'incidence des hypoglycémies a également été similaire chez les patients traités par sitagliptine et ceux traités par placebo.

Une étude de 24 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à de l'insuline (à une dose stable pendant au moins 10 semaines) avec ou sans metformine (au moins 1 500 mg). Chez les patients prenant de l'insuline prémélangée, la dose quotidienne moyenne était de 70,9 U/jour. Chez les patients prenant de l'insuline non mélangée (d'action intermédiaire/lente), la dose quotidienne moyenne était de 44,3 U/jour. L'addition de la sitagliptine à l'insuline a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Dans aucun des groupes, il n'y a eu de modification significative du poids corporel par rapport au poids corporel initial.

Dans une étude factorielle de 24 semaines *versus* placebo, la sitagliptine 50 mg deux fois par jour en association à la metformine (500 mg ou 1 000 mg deux fois par jour), en traitement initial, a amélioré significativement les paramètres glycémiques par rapport à chacun des traitements en monothérapie. La réduction du poids corporel avec l'association sitagliptine/metformine était similaire à celle observée avec la metformine seule ou le placebo ; aucune modification du poids corporel par rapport aux valeurs initiales n'a été observée chez les patients traités par la sitagliptine seule. L'incidence des hypoglycémies était similaire entre les groupes de traitement.

Tableau 2. Taux d'HbA_{1c} dans les études versus placebo en monothérapie et en association*

Etude	Taux d'HbA_{1c} initiaux moyens (%)	Variation moyenne des taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales (%)†	Variation moyenne des taux d'HbA_{1c} par rapport au placebo (%)† (IC 95 %)
Etudes en monothérapie			
100 mg de sitagliptine une fois par jour§ (N = 193)	8,0	-0,5	-0,6‡ (-0,8 ; -0,4)
100 mg de sitagliptine une fois par jour□ (N = 229)	8,0	-0,6	-0,8‡ (-1,0 ; -0,6)
Etudes en association			
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par la metformine□ (N = 453)	8,0	-0,7	-0,7‡ (-0,8 ; -0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par la pioglitazone□ (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7‡ (-0,9 ; -0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par le glimépiride□ (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6‡ (-0,8 ; -0,3)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par l'association glimépiride/metformine□ (N = 115)	8,3	-0,6	-0,9‡ (-1,1 ; -0,7)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par l'association pioglitazone/metformine# (N = 152)	8,8	-1,2	-0,7‡ (-1,0 ; -0,5)
Traitement initial (2 fois par jour)□ : 50 mg de sitagliptine + 500 mg de metformine (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6‡ (-1,8 ; -1,3)
Traitement initial (2 fois par jour)□ : 50 mg de sitagliptine + 1 000 mg de metformine (N = 178)	8,8	-1,9	-2,1‡ (-2,3 ; -1,8)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par insuline (avec ou sans metformine)□ (N = 305)	8,7	-0,6¶	-0,6‡,¶ (-0,7 ; -0,4)

***** Population de tous les patients traités (analyse en intention de traiter).
† Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction du traitement antihyperglycémiant précédent et de la valeur initiale.
‡ p <0,001 comparé au placebo ou au placebo + traitement associé.
§ Taux d'HbA_{1c} (%) à la semaine 18.
□ Taux d'HbA_{1c} (%) à la semaine 24.
Taux d'HbA_{1c} (%) à la semaine 26.
¶ Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction de l'utilisation de metformine à la Visite 1 (oui/non), du type d'insuline utilisé à la Visite 1 (prémélangée ou non [d'action intermédiaire ou d'action lente]) et de la valeur initiale. L'analyse par strate (utilisation de metformine et type d'insuline) n'a pas montré de différence significative (p > 0,10).

Une étude de 24 semaines contrôlée versus comparateur actif (metformine) a été réalisée pour comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi de 100 mg de sitagliptine une fois par jour (N = 528) à la metformine (N = 522) chez des patients dont le contrôle de la glycémie est insuffisant avec régime alimentaire et exercice physique et qui n'étaient pas sous traitement contre l'hyperglycémie (depuis au moins 4 mois). La dose moyenne de metformine était approximativement de 1 900 mg par jour. La diminution du taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs moyennes initiales de 7,2 % a été de -0,43 % pour la sitagliptine et -0,57 % pour la metformine (analyse-per-protocole). L'incidence globale des effets indésirables gastro-intestinaux

considérés comme imputables au traitement a été de 2,7 % chez les patients traités par la sitagliptine et 12,6 % chez ceux traités par la metformine. L'incidence des hypoglycémies n'a pas été significativement différente entre les 2 groupes de traitement (1,3 % pour la sitagliptine et 1,9 % pour la metformine). Le poids corporel a diminué dans les 2 groupes par rapport au poids corporel initial (- 0,6 kg pour la sitagliptine et -1,9 kg pour la metformine).

Chez des patients dont la glycémie est insuffisamment contrôlée par la metformine en monothérapie, une étude comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ajout de 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, ou de glipizide (un sulfamide hypoglycémiant) a montré que la diminution du taux d'HbA_{1c} était similaire pour la sitagliptine et le glipizide. La dose moyenne de glipizide utilisée dans le groupe comparateur était de 10 mg par jour avec environ 40 % des patients nécessitant une dose de glipizide ≤ 5 mg par jour tout au long de l'étude. Cependant, l'interruption du traitement pour manque d'efficacité a été plus fréquente dans le groupe sitagliptine que dans le groupe glipizide. Les patients traités par la sitagliptine ont présenté une diminution moyenne significative du poids corporel par rapport au poids corporel initial contre un gain de poids significatif chez les patients traités par le glipizide (-1,5 kg *versus* +1,1 kg). Dans cette étude, le rapport proinsuline/insuline, marqueur de l'efficacité de la synthèse et de la libération de l'insuline, a été amélioré avec la sitagliptine et détérioré avec le traitement par le glipizide. L'incidence des hypoglycémies dans le groupe sitagliptine (4,9 %) a été significativement plus faible que dans le groupe glipizide (32,0 %).

Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines impliquant 660 patients a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité en termes d'épargne insulinique et de sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) en association à l'insuline glargine avec ou sans metformine (au moins 1500 mg) lors du renforcement de l'insulinothérapie. Le taux initial d'HbA_{1c} était de 8,74 % et la dose d'insuline initiale était de 37 UI/jour. Il a été demandé aux patients de titrer l'insuline glargine en fonction de leur glycémie à jeun prélevée au doigt par autosurveillance glycémique capillaire. À la semaine 24, l'augmentation de la dose quotidienne d'insuline était de 19 UI/jour chez les patients traités par la sitagliptine et de 24 UI/jour chez les patients recevant le placebo. La réduction du taux d'HbA_{1c} chez les patients traités par sitagliptine et insuline (avec ou sans metformine) était -1,31 % comparée à -0,87 % chez les patients traités par placebo et insuline (avec ou sans metformine), soit une différence de -0,45 % [IC à 95 % : -0,60 à -0,29]. L'incidence des hypoglycémies était de 25,2 % chez les patients traités par sitagliptine et insuline (avec ou sans metformine) et de 36,8 % chez les patients traités par placebo et insuline (avec ou sans metformine). La différence était principalement due à un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe placebo ayant présenté 3 épisodes ou plus d'hypoglycémie (9,4 vs 19,1 %). Il n'y avait aucune différence dans l'incidence des hypoglycémies sévères.

Une étude comparant la sitagliptine à la dose de 25 ou 50 mg une fois par jour au glipizide à la dose de 2,5 à 20 mg/jour a été menée chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère. Dans cette étude, 423 patients ayant une insuffisance rénale chronique (taux de filtration glomérulaire estimé < 50 mL/min) ont été inclus. Après 54 semaines, la diminution moyenne des taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales était de -0,76 % pour la sitagliptine et -0,64 % pour le glipizide (analyse-per-protocole). Dans cette étude, le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi de la sitagliptine administrée à la dose de 25 ou 50 mg une fois par jour était généralement similaire à celui observé dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale. L'incidence des hypoglycémies dans le groupe sitagliptine (6,2 %) était significativement plus faible que dans le groupe glipizide (17,0 %). Il y avait également une différence significative entre les groupes en ce qui concerne la modification du poids corporel par rapport au poids corporel initial (-0,6 kg pour la sitagliptine ; +1,2 kg pour le glipizide).

Une autre étude comparant la sitagliptine à la dose de 25 mg une fois par jour au glipizide à la dose de 2,5 à 20 mg/jour a été menée chez 129 patients ayant une insuffisance rénale terminale et suivant une dialyse. Après 54 semaines, la diminution moyenne des taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales était de -0,72 % pour la sitagliptine et -0,87 % pour le glipizide. Dans cette étude, le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi de la sitagliptine administrée à la dose de 25 mg une fois par jour était généralement similaire à celui observé dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale. L'incidence des hypoglycémies n'était pas significativement différente entre les groupes de traitement (6,3 % pour la sitagliptine ; 10,8 % pour le glipizide).

Dans une autre étude réalisée chez 91 patients présentant un diabète de type 2 et une insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine < 50 mL/min), la sécurité d'emploi et la tolérance du traitement par la sitagliptine à la dose de 25 ou 50 mg une fois par jour étaient généralement similaires à celles du placebo. De plus, après 12 semaines, les diminutions moyennes des taux d'HbA_{1c} (-0,59 % pour la sitagliptine ; -0,18 % pour le placebo) et de la glycémie à jeun (-25,5 mg/dl pour la sitagliptine ; -3,0 mg/dl pour le placebo) étaient généralement similaires à celles observées dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale (voir rubrique 5.2).

L'étude TECOS était une étude randomisée réalisée chez 14 671 patients, dans la population en intention de traiter, avec un taux de HbA_{1c} compris entre ≥ 6,5 et 8,0 % et présentant une maladie cardiovasculaire avérée, avec 7 332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) était ≥30 et <50 mL/min/1,73 m^2), et 7339 patients recevant le placebo. Les deux traitements ont été ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA_{1c} et les facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients présentant un DFGe <30 mL/min/1,73 m^2 n'ont pas été inclus dans cette étude. La population étudiée comprenait 2 004 patients âgés de ≥ 75 ans et 3 324 patients présentant une insuffisance rénale (DFGe <60 mL/min/1,73 m^2).

Au cours de l'étude, la différence globale moyenne (ET) estimée des variations du taux de l'HbA_{1c} entre les groupes sitagliptine et placebo était de 0,29 % (0,01), IC 95 % (-0,32 ; -0,27) ; p <0,001.

Le critère de jugement cardiovasculaire principal était le délai de survenue du premier événement du critère composite : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable. Les critères de jugement cardiovasculaires secondaires étaient le délai de survenue du premier événement du critère composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal ou l'accident vasculaire cérébral non fatal ; le délai de première survenue de chacun des événements du critère composite principale ; le délai de survenue de décès toutes causes ; et le délai de survenue des hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive.

Après un suivi médian de 3 ans, la sitagliptine, ajoutée au traitement habituel, n'a augmenté ni le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs ni le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport au traitement habituel sans sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2 (Tableau 3).

Tableau 3. Taux d'incidence des critères de jugement cardiovasculaires principal et secondaire

	Sitagliptine 100 mg		Placebo			
	N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients - années*	N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients - années *	Hazard Ratio (IC 95%)	Valeur de p†
Analyse dans la population en intention de traiter						
Nombre de patients	**7 332**		**7 339**			
Critère composite principal (Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Critère composite secondaire (Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Autres critères secondaires						
Décès d'origine cardiovasculaire	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Infarctus du myocarde (fatal ou non fatal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Accident vasculaire cérébral (fatal ou non fatal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalisation pour angor instable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Décès toutes causes	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque ‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

*Le taux d'incidence pour 100 patients - années est calculé ainsi : 100 × (nombre total de patients avec ≥ 1 événement pendant la période d'exposition éligible par nombre total de patients-années de suivi).
†Basé sur un modèle de Cox stratifié par région. Pour les critères composites, les valeurs p correspondent à un test de non-infériorité cherchant à démontrer que le Hazard Ratio est inférieur à 1,3. Pour tous les autres critères d'évaluation, les valeurs p correspondent à un test de la différence des taux d'incidence.
‡L'analyse des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été ajustée en fonction des antécédents d'insuffisance cardiaque à l'inclusion.

Population pédiatrique
Une étude en double aveugle sur 54 semaines a été menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la sitagliptine à la dose de 100 mg une fois par jour chez des patients pédiatriques (âgés de 10 ans à 17 ans) présentant un diabète de type 2 et ne suivant pas de traitement antihyperglycémique depuis au moins 12 semaines (avec un taux d'HbA_{1c} de 6,5% à 10%) ou ayant reçu une dose stable d'insuline pendant au moins 12 semaines (avec un taux d'HbA_{1c} de 7% à 10%). Les patients ont été randomisés pour recevoir 100 mg de sitagliptine une fois par jour ou un placebo pendant 20 semaines.

Le taux d'HbA_{1c} initial moyen était de 7,5%. Le traitement par 100 mg de sitagliptine n'a pas entraîné d'amélioration significative du taux d'HbA_{1c} à 20 semaines. La réduction du taux d'HbA_{1c} chez les patients traités par sitagliptine (N = 95) était de 0,0% contre 0,2% chez les patients traités par placebo (N = 95), soit une différence de -0,2% (IC 95% : -0,7 ; 0,3). Voir rubrique 4.2.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après administration orale d'une dose de 100 mg à des sujets sains, la sitagliptine est rapidement absorbée avec un pic de concentrations plasmatiques (T_{max} médian) atteint entre 1 et 4 heures après la dose, l'ASC plasmatique moyenne de la sitagliptine étant de 8,52 µM x h, la C_{max} de

950 nM. La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %. La prise simultanée d'un repas riche en graisses et de sitagliptine n'ayant pas d'effet sur la pharmacocinétique de la sitagliptine, Januvia peut être administré au cours ou en dehors des repas.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine a augmenté proportionnellement à la dose. La proportionnalité par rapport à la dose de la C_{max} et de la C_{24h} n'a pas été établie (la C_{max} a augmenté plus que proportionnellement à la dose et la C_{24h} a augmenté moins que proportionnellement à la dose).

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

Biotransformation
La sitagliptine est principalement éliminée dans l'urine sous forme inchangée ; la transformation métabolique étant une voie mineure. Environ 79 % de la sitagliptine sont excrétés par voie urinaire sous forme inchangée.

Après administration d'une dose orale de [^{14}C]sitagliptine, environ 16 % de la radioactivité ont été éliminés sous forme de métabolites de la sitagliptine. Six métabolites ont été détectés sous forme de traces et ne devraient pas contribuer à l'activité inhibitrice de la DPP-4 plasmatique de la sitagliptine. Des études *in vitro* ont indiqué que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4, avec une contribution du CYP2C8.

Des données *in vitro* ont montré que la sitagliptine n'est pas un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6, et n'est pas un inducteur du CYP3A4 et du CYP1A2.

Elimination
Après administration d'une dose orale de [^{14}C]sitagliptine à des sujets sains, environ 100 % de la radioactivité administrée ont été éliminés dans les fèces (13 %) ou dans l'urine (87 %) au cours de la semaine qui a suivi l'administration. La $t_{1/2}$ apparente terminale après l'administration d'une dose orale de 100 mg de sitagliptine a été d'environ 12,4 heures. La sitagliptine ne s'accumule que de manière minimale en cas d'administration de doses multiples. La clairance rénale a été d'environ 350 mL/min.

L'élimination de la sitagliptine se produit principalement par excrétion rénale et elle fait intervenir une sécrétion tubulaire active. La sitagliptine est un substrat pour le système de transport des anions organiques humains 3 (hOAT-3), qui peut être impliqué dans son élimination rénale. La pertinence clinique du système hOAT-3 dans le transport de la sitagliptine n'a pas été établie. La sitagliptine est également un substrat pour la glycoprotéine P, qui peut également être impliquée dans son élimination rénale. Toutefois, la ciclosporine, inhibiteur de la glycoprotéine P, n'a pas réduit la clairance rénale de la sitagliptine. La sitagliptine n'est pas un substrat du système de transport cationique organique OCT2 ou du système de transport anionique organique OAT1 ou des transporteurs PEPT1/2. *In vitro*, la sitagliptine n'a pas inhibé le système de transport anionique organique OAT3 (CI 50 = 160 µM) ou le transport médié par la glycoprotéine P (jusqu'à 250 µM) à des concentrations plasmatiques significatives d'un point de vue thérapeutique. Dans une étude clinique, la sitagliptine a eu un léger effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine indiquant que la sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P.

Populations particulières
La pharmacocinétique de la sitagliptine est généralement similaire chez les sujets sains et chez les patients diabétiques de type 2.

Insuffisance rénale
Une étude en ouvert à dose unique a été effectuée afin d'évaluer la pharmacocinétique d'une dose réduite de sitagliptine (50 mg) chez des patients avec divers degrés d'insuffisance rénale chronique comparativement à des sujets témoins sains normaux. L'étude a inclus des patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, ainsi que des patients présentant une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse. De plus, les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la sitagliptine chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (y compris l'insuffisance rénale terminale) ont été évalués par rapport aux données pharmacocinétiques de la population.

Comparé aux sujets témoins sains, l'ASC plasmatique de la sitagliptine a été augmentée respectivement d'environ 1,2 fois chez des patients présentant une insuffisance rénale légère (DFG ≥ 60 et < 90 mL/min) et de 1,6 fois chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG ≥ 45 et < 60 mL/min). Dans la mesure où des augmentations de cette ampleur ne sont pas cliniquement pertinentes, l'ajustement posologique chez ces patients n'est pas nécessaire.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine a été environ doublée chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (DFG ≥ 30 et < 45 mL/min et a été environ multipliée par 4 chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) y compris chez les patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse. La sitagliptine a été peu éliminée par hémodialyse (13,5 % sur une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures débutée 4 heures après l'administration). Pour atteindre des concentrations plasmatiques de sitagliptine similaires à celles obtenues chez les patients ayant une fonction rénale normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients ayant un DFG < 45 mL/min (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique de Januvia n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score Child-Pugh ≤ 9). On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh > 9). Toutefois, comme la sitagliptine est principalement éliminée par voie rénale, une insuffisance hépatique sévère ne devrait pas affecter la pharmacocinétique de la sitagliptine.

Sujets âgés
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'âge n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II. Les sujets âgés (65 à 80 ans) ont présenté des concentrations plasmatiques de sitagliptine supérieures d'environ 19 % à celles observées chez les sujets plus jeunes.

Population pédiatrique
La pharmacocinétique de la sitagliptine (à la dose unique de 50 mg, 100 mg ou 200 mg) a été étudiée chez des patients pédiatriques (âgés de 10 ans à 17 ans) présentant un diabète de type 2. Dans cette population, l'ASC de la sitagliptine dans le plasma, ajustée en fonction de la dose, était d'environ 18% inférieure à celle des patients adultes présentant un diabète de type 2 pour une dose de 100 mg. Ceci n'est pas considéré comme étant une différence cliniquement significative par rapport aux patients adultes sur la base de la relation pharmacocinétique-pharmacodynamique plate entre la dose de 50 mg et la dose de 100 mg. Aucune étude avec la sitagliptine n'a été réalisée chez les patients pédiatriques âgés de moins de 10 ans.

Autres groupes de patients
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe, de l'origine ethnique ou de l'indice de masse corporelle (IMC). Ces caractéristiques n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse composite des données pharmacocinétiques de phase I et d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II.

5.3 Données de sécurité préclinique

Une toxicité rénale et une toxicité hépatique ont été observées chez des rongeurs pour des valeurs d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine ; la dose sans effet toxique est 19 fois supérieure à la dose humaine. Des anomalies des incisives ont été observées chez des rats à des expositions correspondant à 67 fois l'exposition clinique ; la dose sans effet au regard de cette toxicité a été supérieure de 58 fois à la dose humaine sur la base d'une étude de 14 semaines chez le rat. La pertinence de ces observations pour l'Homme est inconnue. Des signes physiques transitoires liés au traitement, dont certains sont évocateurs d'une neurotoxicité, ont été observés chez des chiens à des niveaux d'exposition d'environ 23 fois l'exposition clinique : respiration bouche ouverte, salivation, vomissements mousseux blancs, ataxie, tremblements, diminution de l'activité et/ou posture voûtée. De plus, une dégénérescence des muscles squelettiques, qualifiée de très légère à légère, a également été observée en histologie à des doses produisant une exposition systémique d'environ 23 fois l'exposition humaine. Une dose sans effet au regard de ces toxicités a été notée à une exposition de 6 fois l'exposition clinique.

La sitagliptine n'a pas été génotoxique dans les études précliniques. La sitagliptine n'a pas été carcinogène chez la souris. Chez le rat, on a noté une augmentation de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatiques à des niveaux d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine. Une corrélation ayant été mise en évidence entre l'hépatotoxicité et l'induction de néoplasies hépatiques chez le rat, cette augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez le rat est probablement secondaire à l'hépatotoxicité chronique observée à cette dose élevée. Compte tenu de la marge de sécurité élevée (19 fois la dose sans effet), ces modifications néoplasiques ne sont pas considérées comme pertinentes pour l'Homme.

Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez des rats mâles et femelles ayant reçu la sitagliptine avant et pendant la période de reproduction.

Dans une étude de développement pré/postnatal réalisée chez des rats, la sitagliptine n'a produit aucun effet indésirable.

Les études de reproduction ont mis en évidence une légère augmentation liée au traitement de l'incidence des malformations costales des fœtus (côtes absentes, hypoplasiques ou ondulées) dans la descendance de rats à des niveaux d'exposition systémique plus de 29 fois supérieurs à l'exposition humaine. Une toxicité maternelle a été observée chez des lapins à plus de 29 fois l'exposition humaine. Compte tenu des marges de sécurité élevées, ces observations ne suggèrent pas qu'il y ait un risque pertinent pour la reproduction humaine. La sitagliptine est sécrétée en quantités importantes dans le lait des rates allaitantes (rapport lait/plasma : 4/1).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :
Cellulose microcristalline (E460)
Hydrogénophosphate de calcium anhydre (E341)
Croscarmellose sodique (E468)
Stéarate de magnésium (E470b)
Fumarate de stéaryle sodique
Gallate de propyle

Pelliculage :
Poly(alcool vinylique)
Macrogol 3350
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PE/PVDC et aluminium). Boîtes de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimés pelliculés et de 50 x 1 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée unitaire prédécoupée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Januvia 25 mg, comprimés pelliculés
EU/1/07/383/001
EU/1/07/383/002
EU/1/07/383/003
EU/1/07/383/004
EU/1/07/383/005
EU/1/07/383/006
EU/1/07/383/019
EU/1/07/383/020

Januvia 50 mg, comprimés pelliculés
EU/1/07/383/007
EU/1/07/383/008
EU/1/07/383/009
EU/1/07/383/010
EU/1/07/383/011
EU/1/07/383/012
EU/1/07/383/021
EU/1/07/383/022

Januvia 100 mg, comprimés pelliculés
EU/1/07/383/013
EU/1/07/383/014
EU/1/07/383/015
EU/1/07/383/016
EU/1/07/383/017
EU/1/07/383/018
EU/1/07/383/023
EU/1/07/383/024

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 mars 2007
Date de dernier renouvellement : 23 février 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.