

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	GVIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza		RCP

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nom commercial : GVIA comprimés

DCI : Phosphate de sitagliptine monohydraté

Dosage : 100mg

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

Formule qualitative et quantitative :

Chaque comprimé pelliculé contient :

Phosphate de sitagliptine éq. à la sitagliptine100mg

Taille du lot : 200 000 comprimés

Formule qualitative et quantitative : Phosphate de sitagliptine 100mg

No.	Ingrédients	Rôle	Spécification	Unité/dose (mg/comprimé)
1	Phosphate de sitagliptine	API	USP	100 (128,5)
2	Cellulose microcristalline (Avicel PH 102)	Diluant/charge	USP	99,6
3	Croscarmellose sodique (Primellose)	désintégrant	BP	9.00
4	Lactose monohydraté	Diluant/charge	BP	70,00
5	Talc	Glissant	USP	1,80
6	Stéarate de magnésium	Lubrifiant	USP	8.00
7	Teinture, Allura Red Lake	Colorant	GENIX	0,70
8	Stéarate de calcium	Lubrifiant	BP	2.40
ENROBAGE				
9	Hypromellose (Pharmacoat 606)	Agent de revêtement	USP	4.4
dix	Talc	Glissant	USP	4.4
11	Le dioxyde de titane	Pigment/opacifiant	BP	0,825
12	Polyéthylène glycol 6000, flocons	Agent de polissage	BP	1.46
14	Povidone (PVP K-30)	Solvant/véhicule	USP	1.1
15	Teinture, Allura Red Lake	Colorant	GENIX	0,28

- Quantité à ajuster en fonction de la puissance avec Avicel pour conserver la taille réelle du lot.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	GVIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza		RCP

Comprimé enrobé de couleur rose, rond, biconvexe, gravé "GENIX" sur une face et bissectrice sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pour les patients adultes atteints de diabète sucré de type 2, Gvia est indiqué pour améliorer le contrôle glycémique :

- en monothérapie

- chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime et l'exercice seuls et pour lesquels la metformine est inappropriée en raison de contre-indications ou d'intolérance.

- en bithérapie orale en association avec

- la metformine lorsque le régime alimentaire et l'exercice plus la metformine seule ne permettent pas un contrôle adéquat de la glycémie.

- un sulfamide hypoglycémiant lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique associés à la dose maximale tolérée d'un sulfamide hypoglycémiant seul ne permettent pas un contrôle glycémique adéquat et lorsque la metformine est inappropriée en raison de contre-indications ou d'intolérance.

- un agoniste du récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR γ) (c'est-à-dire une thiazolidinedione) lorsque l'utilisation d'un agoniste PPAR γ est appropriée et lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique associés à l'agoniste PPAR γ seul ne permettent pas un contrôle glycémique adéquat.

- en trithérapie orale en association avec

- un sulfamide hypoglycémiant et de la metformine lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique associés à une bithérapie avec ces médicaments n'assurent pas un contrôle glycémique adéquat.

- un agoniste des PPAR γ et de la metformine lorsque l'utilisation d'un agoniste des PPAR γ est appropriée et lorsqu'un régime alimentaire et une activité physique associés à une bithérapie avec ces médicaments n'assurent pas un contrôle glycémique adéquat.

Gvia est également indiqué en complément de l'insuline (avec ou sans metformine) lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et une dose stable d'insuline ne permettent pas un contrôle glycémique adéquat.

4.2 Posologie

Posologie

La dose est de 100 mg de sitagliptine une fois par jour. Lorsqu'il est utilisé en association avec la metformine et/ou un agoniste de PPAR γ , la dose de metformine et/ou d'agoniste de PPAR γ

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	GVIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza		RCP

doit être maintenue et Gvia doit être administré de manière concomitante.

Lorsque Gvia est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou avec de l'insuline, une dose plus faible de sulfonylurée ou d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Si une dose de Gvia est oubliée, elle doit être prise dès que le patient s'en souvient. Une double dose ne doit pas être prise le même jour.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :

Général

Gvia ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Pancréatite aiguë

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

Hypoglycémie en cas d'utilisation en association avec d'autres médicaments anti-hyperglycémiant

Dans les essais cliniques de Gvia en monothérapie et dans le cadre d'une thérapie combinée avec des médicaments non connus pour provoquer une hypoglycémie (c'est-à-dire la metformine et/ou un agoniste PPAR γ), les taux d'hypoglycémie rapportés avec la sitagliptine étaient similaires aux taux chez les patients prenant un placebo. Une hypoglycémie a été observée lorsque la sitagliptine était utilisée en association avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant. Par conséquent, pour réduire le risque d'hypoglycémie, une dose plus faible de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée.

Insuffisance rénale

La sitagliptine est excrétée par les reins. Pour obtenir des concentrations plasmatiques de sitagliptine similaires à celles des patients ayant une fonction rénale normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients avec un DFG < 45 ml/min, ainsi que chez les patients en insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	GVIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza		RCP

péritonéale.

Lorsque l'on envisage l'utilisation de la sitagliptine en association avec un autre médicament antidiabétique, ses conditions d'utilisation chez l'insuffisant rénal doivent être vérifiées.

Réactions d'hypersensibilité

Des rapports post-commercialisation de réactions d'hypersensibilité graves chez des patients traités par la sitagliptine ont été rapportés. Ces réactions comprennent l'anaphylaxie, l'œdème de Quincke et les affections cutanées exfoliatives, y compris le syndrome de Stevens-Johnson. L'apparition de ces réactions est survenue dans les 3 premiers mois suivant le début du traitement, certains cas étant survenus après la première dose. Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, Gvia doit être arrêté. D'autres causes potentielles de l'événement doivent être évaluées et un traitement alternatif pour le diabète doit être initié.

Pemphigoïde bulleuse

Des cas de pemphigoïde bulleuse ont été signalés après commercialisation chez des patients prenant des inhibiteurs de la DPP-4, y compris la sitagliptine. Si une pemphigoïde bulleuse est suspectée, Gvia doit être arrêté.

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

Effets d'autres médicaments sur la sitagliptine

Les données cliniques décrites ci-dessous suggèrent que le risque d'interactions cliniquement significatives par les médicaments co-administrés est faible.

Des études *In vitro* ont indiqué que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine est le CYP3A4, avec la contribution du CYP2C8. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, le métabolisme, y compris 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 d'une insuffisance rénale terminale (IRT). Pour cette raison, il est possible que des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (c'est-à-dire le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, la clarithromycine) puissent modifier la pharmacocinétique de la sitagliptine chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'IRT. L'effet des inhibiteurs puissants du CYP3A4 dans le cadre d'une insuffisance rénale n'a pas été évalué dans une étude clinique.

Des études de transport *In vitro* ont montré que la sitagliptine est un substrat pour la glycoprotéine p et le transporteur d'anions organiques-3 (OAT3). Le transport de la sitagliptine par 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 d'OAT3 n'a pas été évaluée *in vivo*.

Metformine : La co-administration de plusieurs doses biquotidiennes de 1 000 mg de metformine avec 50 mg de sitagliptine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	GVIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza		RCP

sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2.

Ciclosporine : Une étude a été menée pour évaluer l'effet de la ciclosporine, un puissant inhibiteur de la glycoprotéine p, sur la pharmacocinétique de la sitagliptine. La co-administration d'une dose orale unique de 100 mg de sitagliptine et d'une dose orale unique de 600 mg de ciclosporine a augmenté l'ASC et la Cmax de la sitagliptine d'environ 29 % et 68 %, respectivement. Ces modifications de la pharmacocinétique de la sitagliptine n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. La clairance rénale de la sitagliptine n'a pas été modifiée de manière significative. Par conséquent, des interactions significatives ne seraient pas attendues avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine p.

Effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments

Digoxine : La sitagliptine a eu un léger effet sur les concentrations plasmatiques de digoxine. Suite à l'administration concomitante de 0,25 mg de digoxine avec 100 mg de sitagliptine par jour pendant 10 jours, l'ASC plasmatique de la digoxine a augmenté en moyenne de 11 % et la Cmax plasmatique en moyenne de 18 %. Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est recommandé. Cependant, les patients à risque de toxicité de la digoxine doivent être surveillés à ce sujet lorsque la sitagliptine et la digoxine sont administrées simultanément.

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

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la sitagliptine chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction à fortes doses. Le risque potentiel pour l'homme est inconnu. En raison du manque de données humaines, Gvia ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement maternel

On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Des études chez l'animal ont montré l'excrétion de la sitagliptine dans le lait maternel. Gvia ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

La fertilité

Les données animales ne suggèrent pas d'effet du traitement par la sitagliptine sur la fertilité masculine et féminine. Les données humaines manquent.

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

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	GVIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza		RCP

Gvia n'a aucun 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 de l'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des étourdissements et de la somnolence ont été rapportés.

De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque Gvia est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou avec de 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; 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 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

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	GVIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza	RCP	

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables
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

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	GVIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza		RCP

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)).

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 m²), et 7 339 patients recevant le placebo. Les deux traitements étaient ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA1c et les facteurs de risque cardiovasculaire. L'incidence globale des événements 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 hypoglycémiant 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

4.9 Surdosage :

Au cours d'essais cliniques contrôlés chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine ont été administrées. Des augmentations minimales du QTc, non considérées comme cliniquement pertinentes, ont été observées dans une étude à une dose de 800 mg de sitagliptine. Il n'y a pas d'expérience avec des doses supérieures à 800 mg dans les études cliniques. Dans les études de phase I à doses multiples, aucun effet indésirable clinique lié à la dose n'a été observé avec la sitagliptine à des doses allant jusqu'à 600 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 10 jours et à 400 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 28 jours.

En cas de surdosage, il est raisonnable d'employer les mesures de soutien habituelles, par exemple, retirer le matériel non absorbé du tractus gastro-intestinal, effectuer une surveillance clinique (y compris obtenir un électrocardiogramme) et instituer une thérapie de soutien si nécessaire.

La sitagliptine est modérément 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

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	GVIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza		RCP

prolongée peut être envisagée si elle est cliniquement appropriée. 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, Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), code ATC : A10BH01.

Mécanisme d'action

Gvia fait partie d'une classe d'agents anti-hyperglycémiant oraux appelés inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). L'amélioration du contrôle glycémique observée avec ce médicament peut être médiée par l'augmentation des taux d'hormones incrétines actives. Les hormones incrétines, y compris le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le polypeptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP), sont libérées par l'intestin tout au long de la journée, et les niveaux sont augmentés en réponse à un repas. Les incrétines font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque les concentrations de glucose dans le sang sont normales ou élevées, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta pancréatiques par des voies de signalisation intracellulaires impliquant l'AMP cyclique. Il a été démontré que le traitement avec GLP-1 ou avec des inhibiteurs de DPP-4 dans des modèles animaux de diabète de type 2 améliore la réactivité des cellules bêta au glucose et stimule la biosynthèse et la libération d'insuline. Avec des niveaux d'insuline plus élevés, l'absorption du glucose dans les tissus est améliorée. De plus, le GLP-1 diminue la sécrétion de glucagon par les cellules alpha pancréatiques. Une diminution des concentrations de glucagon, associée à des taux d'insuline plus élevés, entraîne une réduction de la production hépatique de glucose, entraînant une diminution des taux de glucose dans le sang. Les effets du GLP-1 et du GIP dépendent du glucose, de sorte que lorsque les concentrations de glucose dans le sang sont faibles, la stimulation de la libération d'insuline et la suppression de la sécrétion de glucagon par le GLP-1 ne sont pas observées. Pour le GLP-1 et le GIP, la stimulation de la libération d'insuline est renforcée lorsque le glucose dépasse les concentrations normales. Plus loin, 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 pour produire des produits inactifs. La sitagliptine empêche l'hydrolyse des hormones incrétines par la DPP-4, augmentant ainsi les concentrations plasmatiques des formes actives du GLP-1 et du GIP. En augmentant les niveaux d'incrétines actives, la sitagliptine augmente la libération d'insuline et diminue les niveaux de glucagon d'une manière dépendante du glucose. Chez les patients atteints de diabète de type 2 avec hyperglycémie, ces modifications des taux d'insuline et de glucagon entraînent une baisse de l'hémoglobine A1c (HbA1c) et une baisse des concentrations de glucose à jeun et postprandiale. Le mécanisme glucose-dépendant de la sitagliptine est distinct de celui des sulfamides hypoglycémiant, qui augmentent la sécrétion d'insuline même lorsque la glycémie est basse et peuvent entraîner une hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 et chez les sujets normaux. La sitagliptine est un inhibiteur puissant et

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	GVIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza		RCP

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 deux jours chez des sujets sains, la sitagliptine seule a augmenté les concentrations actives de GLP-1, tandis que la metformine seule a augmenté les concentrations actives et totales de GLP-1 dans des proportions similaires. La co-administration de sitagliptine et de metformine a eu un effet additif sur les concentrations actives de GLP-1. La sitagliptine, mais pas la metformine, a augmenté les concentrations actives de GIP.

Efficacité et sécurité cliniques

Globalement, la sitagliptine a amélioré le contrôle glycémique lorsqu'elle est utilisée en monothérapie ou en association (voir tableau 2).

Deux études ont été menées pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la sitagliptine en monothérapie. Le traitement par la sitagliptine à raison de 100 mg une fois par jour en monothérapie a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c, de la glycémie à jeun (FPG) et de la glycémie postprandiale sur 2 heures (PPG sur 2 heures), par rapport au placebo dans deux études, l'une portant sur 18 et une durée de 24 semaines. Une amélioration des marqueurs de substitution de la fonction des cellules bêta, y compris HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), du rapport proinsuline sur insuline et des mesures de la réactivité des cellules bêta à partir du test de tolérance aux repas fréquemment échantillonné, a été observée. L'incidence observée des hypoglycémies chez les patients traités par la sitagliptine était similaire au placebo. Le poids corporel n'a pas augmenté par rapport au départ avec le traitement par la sitagliptine dans l'une ou l'autre des études, par rapport à une légère réduction chez les patients ayant reçu le placebo.

La sitagliptine 100 mg une fois par jour a apporté des améliorations significatives des paramètres glycémiques par rapport au placebo dans deux études de 24 semaines sur la sitagliptine en traitement d'appoint, une en association avec la metformine et une en association avec la pioglitazone. La variation du poids corporel par rapport à la ligne de base était similaire chez les patients traités par la sitagliptine par rapport au placebo. Dans ces études, une incidence similaire d'hypoglycémie a été rapportée chez les patients traités par la sitagliptine ou le placebo.

Une étude contrôlée contre placebo de 24 semaines a été conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée au glimépiride seul ou au glimépiride en association avec la metformine. L'ajout de sitagliptine au glimépiride seul ou au glimépiride et à la metformine a apporté des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Les patients traités par la sitagliptine ont présenté une légère augmentation du poids corporel par rapport à ceux ayant reçu le placebo.

Une étude contrôlée contre placebo de 26 semaines a été conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à l'association pioglitazone et metformine. L'ajout de sitagliptine à la pioglitazone et à la metformine a apporté des améliorations significatives des paramètres glycémiques. La variation du poids corporel par rapport à la ligne de base était similaire chez les patients traités par la sitagliptine par rapport

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	GVIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza		RCP

au placebo. L'incidence des hypoglycémies était également similaire chez les patients traités par la sitagliptine ou le placebo.

Une étude contrôlée par placebo de 24 semaines a été conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à 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 prémélangée (d'action intermédiaire/longue), la dose quotidienne moyenne était de 44,3 U/jour. L'ajout de sitagliptine à l'insuline a apporté des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Il n'y avait pas de changement significatif du poids corporel par rapport au départ dans les deux groupes.

Dans une étude factorielle contrôlée par placebo de 24 semaines sur le traitement initial, la sitagliptine 50 mg deux fois par jour en association avec la metformine (500 mg ou 1 000 mg deux fois par jour) a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques par rapport à l'une ou l'autre des monothérapies. La diminution du poids corporel avec l'association sitagliptine et metformine a été similaire à celle observée avec la metformine seule ou le placebo ; il n'y a eu aucun changement par rapport au départ pour les patients sous sitagliptine seule. L'incidence de l'hypoglycémie était similaire dans tous les groupes de traitement.

Tableau 2. Résultats de l'HbA1c dans les études contrôlées contre placebo en monothérapie et en association*

Étude	HbA1c moyenne initiale (%)	Variation moyenne de l'HbA1c initiale (%) [†]	Variation moyenne corrigée du placebo de l'HbA1c (%) [†] (IC 95 %)
Études sur la monothérapie			
Sitagliptine 100 mg une fois par jour§ (N=193)	8.0	-0,5	-0,6‡ (-0,8, -0,4)
Sitagliptine 100 mg une fois par jour% (N=229)	8.0	-0,6	-0,8‡ (-1,0, -0,6)
Études sur la thérapie combinée			
Sitagliptine 100 mg une fois par jour ajouté au traitement en cours par la metformine % (N=453)	8.0	-0,7	-0,7‡ (-0,8, -0,5)

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	G VIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza	RCP	

Sitagliptine 100 mg une fois par jour ajouté au traitement en cours par la pioglitazone % (N=163)	8.1	-0,9	-0,7‡ (-0,9, -0,5)
Sitagliptine 100 mg une fois par jour ajouté au traitement en cours par le glimépiride % (N=102)	8.4	-0,3	-0,6‡ (-0,8, -0,3)
Sitagliptine 100 mg une fois par jour ajouté au traitement en cours par glimépiride + metformine % (N=115)	8.3	-0,6	-0,9‡ (-1,1, -0,7)
Sitagliptine 100 mg une fois par jour ajouté au traitement en cours par pioglitazone + metformine# (N=152)	8.8	-1,2	-0,7‡ (-1,0, -0,5)
Traitement initial (deux fois par jour) % : Sitagliptine 50 mg + metformine 500 mg (N=183)	8.8	-1,4	-1,6‡ (-1,8, -1,3)
Traitement initial (deux fois par jour) % : Sitagliptine 50 mg + metformine 1 000 mg (N=178)	8.8	-1,9	-2,1‡ (-2,3, -1,8)
Sitagliptine 100 mg une fois par jour ajouté à un traitement à l'insuline (+/- metformine) en cours% (N=305)	8.7	-0,6¶	-0,6‡,¶ (-0,7, -0,4)

* Population de tous les patients traités (une analyse en intention de traiter).

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	GVIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza		RCP

†Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction de l'état antérieur du traitement antihyperglycémiant et de la valeur initiale.

‡p<0,001 par rapport au placebo ou au placebo + traitement combiné.

§HbA1c (%) à la semaine 18.

%HbA1c (%) à la semaine 24.

#HbA1c (%) à la semaine 26.

¶Moyenne des moindres carrés ajustée pour l'utilisation de la metformine lors de la visite 1 (oui/non), l'utilisation d'insuline lors de la visite 1 (prémélangée vs non prémélangée [action intermédiaire ou longue]) et la valeur initiale. Les interactions traitement par strate (metformine et utilisation d'insuline) n'étaient pas significatives (p > 0,10).

Une étude de 24 semaines contrôlée contre un agent actif (metformine) a été conçue pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la sitagliptine 100 mg une fois par jour (N = 528) par rapport à la metformine (N = 522) chez des patients dont le contrôle glycémique est inadéquat avec un régime alimentaire et de l'exercice et qui n'étaient pas sous traitement anti-hyperglycémiant (hors traitement depuis au moins 4 mois). La dose moyenne de metformine était d'environ 1 900 mg par jour. La réduction de l'HbA1c par rapport aux valeurs moyennes initiales de 7,2 % était de -0,43 % pour la sitagliptine et de -0,57 % pour la metformine (analyse selon le protocole). L'incidence globale des effets indésirables gastro-intestinaux considérés comme liés au médicament chez les patients traités par la sitagliptine a été de 2,7 % contre 12,6 % chez les patients traités par la metformine. L'incidence des hypoglycémies n'était pas significativement différente entre les groupes de traitement (sitagliptine, 1,3 % ; metformine, 1,9 %).

Dans une étude comparant l'efficacité et la sécurité de l'ajout de sitagliptine 100 mg une fois par jour ou de glipizide (un sulfamide hypoglycémiant) chez des patients dont le contrôle glycémique était insuffisant sous metformine en monothérapie, la sitagliptine était similaire au glipizide pour réduire l'HbA1c. 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/jour tout au long de l'étude. Cependant, plus de patients du groupe sitagliptine ont arrêté en raison d'un manque d'efficacité que dans le groupe glipizide. Les patients traités par la sitagliptine ont présenté une diminution moyenne significative du poids corporel par rapport à l'inclusion par rapport à une prise de poids significative chez les patients ayant reçu du glipizide (-1,5 contre +1,1 kg). Dans cette étude, le rapport proinsuline sur insuline, un marqueur de l'efficacité de la synthèse et de la libération de l'insuline, amélioré avec la sitagliptine et détérioré avec le glipizide. L'incidence des hypoglycémies dans le groupe sitagliptine (4,9 %) était significativement plus faible que dans le groupe glipizide (32,0 %).

Une étude contrôlée contre placebo de 24 semaines portant sur 660 patients a été conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'épargne de l'insuline de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à l'insuline glargine avec ou sans metformine (au moins 1 500 mg) lors de l'intensification de l'insulinothérapie. L'HbA1c initiale était de 8,74 % et la dose d'insuline initiale était de 37 UI/jour. Les patients ont été invités à titrer leur dose d'insuline glargine en

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	GVIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza		RCP

fonction des valeurs de glycémie à jeun au bout du doigt. A la semaine 24, l'augmentation de la dose quotidienne d'insuline était de 19 UI/jour chez les patients traités par sitagliptine et de 24 UI/jour chez les patients traités par placebo. La réduction de l'HbA1c chez les patients traités par sitagliptine et insuline (avec ou sans metformine) a été de -1,31 % contre -0,87 % chez les patients traités par placebo et insuline (avec ou sans metformine), soit une différence de -0,45 % [IC 95 % : -0,60, -0,29]. L'incidence des hypoglycémies a été 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 subissant 3 épisodes d'hypoglycémie ou plus (9,4 contre 19,1 %). Il n'y avait pas de différence dans l'incidence des hypoglycémies sévères.

Une étude comparant la sitagliptine à 25 ou 50 mg une fois par jour au glipizide à 2,5 à 20 mg/jour a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère. Cette étude a porté sur 423 patients atteints d'insuffisance rénale chronique (débit de filtration glomérulaire estimé < 50 ml/min). Après 54 semaines, la réduction moyenne de l'HbA1c par rapport au départ était de -0,76 % avec la sitagliptine et de -0,64 % avec le glipizide (analyse par protocole). Dans cette étude, le profil d'efficacité et de tolérance de la sitagliptine à 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 %).

Une autre étude comparant la sitagliptine à 25 mg une fois par jour au glipizide à 2,5 à 20 mg/jour a été menée chez 129 patients en insuffisance rénale terminale sous dialyse. Après 54 semaines, la réduction moyenne de l'HbA1c par rapport à l'inclusion était de -0,72 % avec la sitagliptine et de -0,87 % avec le glipizide. Dans cette étude, le profil d'efficacité et de sécurité de la sitagliptine à 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 (sitagliptine, 6,3 % ; glipizide, 10,8 %).

Dans une autre étude portant sur 91 patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine < 50 ml/min), la sécurité et la tolérabilité du traitement par la sitagliptine à 25 ou 50 mg une fois par jour étaient généralement similaires à celles du placebo. De plus, après 12 semaines, les réductions moyennes de l'HbA1c (sitagliptine -0,59 % ; placebo -0,18 %) et du FPG (sitagliptine -25,5 mg/dL ; placebo -3,0 mg/dL) étaient généralement similaires à celles observées dans d'autres études en monothérapie. chez les patients ayant une fonction rénale normale (voir rubrique 5.2).

L'étude TECOS était une étude randomisée portant sur 14 671 patients de la population en intention de traiter avec une HbA1c \geq 6,5 à 8,0 % avec une maladie CV établie qui ont reçu de la sitagliptine (7 332) 100 mg par jour (ou 50 mg par jour si le DFGe initial était \geq 30 et < 50 mL/min/1,73 m²) ou un placebo (7 339) ajoutés aux soins habituels ciblant les normes régionales pour l'HbA1c et les facteurs de risque CV. Les patients avec un eGFR < 30

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	GVIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza		RCP

mL/min/1,73 m² ne devaient pas être inclus dans l'étude. La population de l'étude comprenait 2 004 patients âgés de ≥ 75 ans et 3 324 patients insuffisants rénaux (DFGe < 60 mL/min/1,73 m²).

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

Le critère principal d'évaluation cardiovasculaire était un composite de la première occurrence de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non mortel, d'accident vasculaire cérébral non mortel ou d'hospitalisation pour angor instable. Les paramètres cardiovasculaires secondaires comprenaient la première occurrence de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non mortel ou d'accident vasculaire cérébral non mortel ; première apparition des composants individuels du composite primaire ; mortalité toutes causes confondues ; et les admissions à l'hôpital pour insuffisance cardiaque congestive.

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

Tableau 3. Taux de résultats cardiovasculaires composites et principaux résultats secondaires

	Sitagliptine 100 mg		Placebo		Taux de dangerosité (IC à 95 %)	valeur p [†]
	N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients-années*	N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients-années*		
Analyse dans la population en intention de traiter						
Nombre de patients	7 332		7 339			
Paramètre composite principal (Décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel ou hospitalisation pour angor instable)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	GVIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza	RCP	

Paramètre composite secondaire						
(Décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel ou accident vasculaire cérébral non mortel)	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Résultat secondaire						
Décès cardiovasculaire	380 (5.2)	1.7	366 (5.0)	1.7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Tous les infarctus du myocarde (mortels et non mortels)	300 (4.1)	1.4	316 (4.3)	1.5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Tous les AVC (mortels et non mortels)	178 (2.4)	0,8	183 (2.5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalisation pour angine instable	116 (1.6)	0,5	129 (1.8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Décès quelle qu'en soit la cause	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 années-patients est calculé comme suit : $100 \times (\text{nombre total de patients avec } \geq 1 \text{ événement pendant la période d'exposition éligible par nombre total d'années-patients de suivi})$.

[†]Basé sur un modèle de Cox stratifié par région. Pour les critères composites, les p-values correspondent à un test de non-infériorité visant à montrer que le hazard ratio est inférieur à 1,3. Pour tous les autres paramètres, les valeurs de p correspondent à un test des différences de taux de risque.

[‡]L'analyse des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été ajustée pour un antécédent d'insuffisance cardiaque à l'inclusion.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a reporté l'obligation de soumettre les résultats d'études avec Gvia dans un ou plusieurs sous-ensembles de la population pédiatrique dans le diabète sucré de type 2.

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	G VIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza		RCP

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale d'une dose de 100 mg à des sujets sains, la sitagliptine a été rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales (T_{max} médian) survenant 1 à 4 heures après l'administration, l'ASC plasmatique moyenne de la sitagliptine était de 8,52 µM•h, la C_{max} était de 950 nM. La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %. Étant donné que la co-administration d'un repas riche en graisses avec la sitagliptine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique, Gvia peut être administré avec ou sans nourriture.

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

Distribution

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

Biotransformation

La sitagliptine est principalement éliminée sous forme inchangée dans l'urine et le métabolisme est une voie mineure. Environ 79 % de la sitagliptine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Après une dose orale de [¹⁴C]sitagliptine, environ 16 % de la radioactivité a été excrétée sous forme de métabolites de la sitagliptine. Six métabolites ont été détectés à l'état de trace 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 la contribution du CYP2C8.

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

Élimination

Après administration d'une dose orale de [¹⁴C]sitagliptine à des sujets sains, environ 100 % de la radioactivité administrée a été éliminée dans les fèces (13 %) ou l'urine (87 %) dans la semaine suivant l'administration. La t_{1/2} terminale apparente après une dose orale de 100 mg de sitagliptine était d'environ 12,4 heures. La sitagliptine ne s'accumule que très peu avec des doses multiples. La clairance rénale était d'environ 350 ml/min.

L'élimination de la sitagliptine se produit principalement par excrétion rénale et implique une sécrétion tubulaire active. La sitagliptine est un substrat du transporteur d'anions organiques humains-3 (hOAT-3), qui peut être impliqué dans l'élimination rénale de la sitagliptine. La

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	GVIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza		RCP

pertinence clinique de hOAT-3 dans le transport de la sitagliptine n'a pas été établie. La sitagliptine est également un substrat de la glycoprotéine p, qui peut également être impliquée dans la médiation de l'élimination rénale de la sitagliptine. Cependant, la ciclosporine, un inhibiteur de la glycoprotéine P, n'a pas réduit la clairance rénale de la sitagliptine. La sitagliptine n'est pas un substrat des transporteurs OCT2 ou OAT1 ou PEPT1/2. In vitro, la sitagliptine n'a pas inhibé le transport médié par l'OAT3 (IC50 = 160 µM) ou la glycoprotéine p (jusqu'à 250 µM) à des concentrations plasmatiques thérapeutiquement pertinentes.

Caractéristiques chez les patients

La pharmacocinétique de la sitagliptine était généralement similaire chez les sujets sains et chez les patients atteints de diabète de type 2.

Insuffisance rénale

Une étude ouverte à dose unique a été menée pour évaluer la pharmacocinétique d'une dose réduite de sitagliptine (50 mg) chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale chronique par rapport à des sujets témoins sains normaux. L'étude a inclus des patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, ainsi que des patients atteints d'IRT sous hémodialyse. De plus, les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (y compris l'IRT) ont été évalués à l'aide d'analyses pharmacocinétiques de population.

Par rapport aux sujets témoins sains normaux, l'ASC plasmatique de la sitagliptine a été augmentée d'environ 1,2 fois et 1,6 fois chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFG \geq 60 à $<$ 90 mL/min) et les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFG \geq 45 à $<$ 60 mL/min), respectivement. Étant donné que des augmentations de cette ampleur ne sont pas cliniquement pertinentes, un ajustement posologique chez ces patients n'est pas nécessaire.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine a été augmentée d'environ 2 fois chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFG \geq 30 à $<$ 45 mL/min) et d'environ 4 fois chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG $<$ 30 mL/min), y compris chez les patients atteints d'IRT sous hémodialyse. La sitagliptine a été modestement éliminée par hémodialyse (13,5 % sur une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures commençant 4 heures après l'administration). Pour obtenir des concentrations plasmatiques de sitagliptine similaires à celles des patients ayant une fonction rénale normale, des doses plus faibles sont recommandées chez les patients avec un DFG $<$ 45 mL/min.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de Gvia n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh \leq 9). Il n'y a pas d'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh $>$ 9). Cependant, étant donné que la sitagliptine est principalement éliminée par les reins, une insuffisance hépatique sévère ne devrait pas affecter la pharmacocinétique de la sitagliptine.

Âgé

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	GVIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza		RCP

Aucun ajustement 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 d'après une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II. Les sujets âgés (65 à 80 ans) avaient des concentrations plasmatiques de sitagliptine environ 19 % plus élevées que les sujets plus jeunes.

Pédiatrique

Aucune étude avec Gvia n'a été réalisée chez des patients pédiatriques.

Autres caractéristiques des patients

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe, de la race 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 PRÉCLINIQUES :

Une toxicité rénale et hépatique a été observée chez les rongeurs à des valeurs d'exposition systémique de 58 fois le niveau d'exposition humaine, tandis que la dose sans effet a été trouvée à 19 fois le niveau d'exposition humaine. Des anomalies des incisives ont été observées chez les rats à des niveaux d'exposition 67 fois supérieurs au niveau d'exposition clinique ; le niveau sans effet pour cette découverte était de 58 fois basé sur l'étude de rat de 14 semaines. La pertinence de ces résultats pour les humains est inconnue. Des signes physiques transitoires liés au traitement, dont certains suggèrent une toxicité neurale, tels que respiration bouche ouverte, salivation, vomissements mousseux blancs, ataxie, tremblements, diminution de l'activité et/ou posture voûtée, ont été observés chez des chiens à des niveaux d'exposition environ 23 fois supérieurs à la niveau d'exposition clinique. En outre, une dégénérescence très légère à légère des muscles squelettiques a également été observée sur le plan histologique à des doses entraînant des niveaux d'exposition systémique d'environ 23 fois le niveau d'exposition humaine. Un niveau sans effet pour ces résultats a été trouvé à une exposition 6 fois supérieure au niveau d'exposition clinique.

La génotoxicité de la sitagliptine n'a pas été démontrée dans les études précliniques. La sitagliptine n'était pas cancérigène chez la souris. Chez les rats, il y a eu une incidence accrue d'adénomes et de carcinomes hépatiques à des niveaux d'exposition systémique 58 fois supérieurs au niveau d'exposition humaine. Puisqu'il a été démontré que l'hépatotoxicité est corrélée à l'induction d'une néoplasie hépatique chez le rat, cette incidence accrue de tumeurs hépatiques chez le rat était probablement secondaire à une toxicité hépatique chronique à cette dose élevée. En raison de la marge de sécurité élevée (19 fois à ce niveau sans effet), ces changements néoplasiques ne sont pas considérés comme pertinents pour la situation chez l'homme.

Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez les rats mâles et femelles ayant reçu de la sitagliptine avant et pendant l'accouplement.

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	GVIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza		RCP

Dans une étude sur le développement pré/postnatal réalisée chez le rat, la sitagliptine n'a montré aucun effet indésirable.

Les études de toxicité pour la reproduction ont montré une légère augmentation de l'incidence liée au traitement des malformations des côtes fœtales (côtes absentes, hypoplasiques et ondulées) chez la progéniture des rats à des niveaux d'exposition systémique supérieurs à 29 fois les niveaux d'exposition humaine. La toxicité maternelle a été observée chez les lapins à plus de 29 fois les niveaux d'exposition humaine. En raison des marges de sécurité élevées, ces résultats ne suggèrent pas de risque pertinent pour la reproduction humaine. La sitagliptine est sécrétée en quantités considérables dans le lait des rates allaitantes (rapport lait/plasma : 4:1).

6.0 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau de la tablette: Cellulose microcristalline (Avicel PH 102), croscarmellose sodique (primellose), lactose monohydraté, talc, stéarate de magnésium, colorant, laque rouge allura, stéarate de calcium.

Pelliculage: Hypromellose (Pharmacoat 606), Talc, Dioxyde de Titane, Polyéthylène Glycol 6000, Flocons, Povidone (PVP K-30), Colorant, Allura Red Lake, Eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Aucun connu

6.3 Durée de conservation

24mois

6.4 conditions de stockage

Stocker en dessous de 30°C

6.5 Nature et contenu du récipient

01 Blister Alu/Alu de 28 comprimés avec insert feuille et carton à eau de Javel.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED
44, 45B, Korangi Creek
Road, Karachi. Pakistan
UAN: +92-21-111-10-10-11
FAX: +92-21-111-10-10-22

GENIX PHARMA (PRIVATE) LIMITED	MAI 2022	GVIA 100 mg Comprimé
Responsable : Imran Mirza		RCP

E-mail: export@genixpharma.com

Web: www.genixpharma.com

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

076432

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

22 avril 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

N'est pas applicable

11. DOSIMÉTRIE

N'est pas applicable

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

N'est pas applicable

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à la prescription médicale.