

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Janumet 50 mg/850 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține fosfat de sitagliptin monohidrat echivalent cu sitagliptin 50 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat de culoare roz, în formă de capsulă, marcat cu „515” pe una dintre fețe.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Pentru pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2:

Janumet este indicat ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic pentru îmbunătățirea controlului glicemic, la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptin și metformin.

Janumet este indicat în asociere cu o sulfoniluree (adică, terapie triplă) ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și o sulfoniluree.

Janumet este indicat sub formă de terapie triplă, în asociere cu un agonist al receptorilor gama activați de proliferatorul peroxizomilor (PPAR $\gamma$ ) (adică, o tiazolidindionă) ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR $\gamma$ .

Janumet este indicat, de asemenea, sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (adică, terapie triplă), ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienți la care doza stabilă de insulină și metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza tratamentului antihyperglicemic cu Janumet trebuie individualizată în funcție de regimul actual al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.

#### ***Adulți cu funcție renală normală (RFG $\geq$ 90 ml/minut)***

#### Pentru pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie

Pentru pacienți care nu sunt controlați adecvat cu metformin în monoterapie, doza inițială uzuală trebuie să asigure sitagliptin administrat sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 100 mg) la care se adaugă doza de metformin administrată deja.

Pentru pacienți la care se înlocuiește administrarea în asociere de sitagliptin și metformin  
Pentru pacienți la care se înlocuiește administrarea în asociere de sitagliptin și metformin, administrarea Janumet trebuie inițiată la dozele de sitagliptin și metformin administrate deja.

Pentru pacienți controlați inadecvat cu terapia dublă cu doza maximă tolerată de metformin și o sulfoniluree

Doza trebuie să asigure sitagliptin administrat sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 100 mg) și o doză de metformin similară dozei administrate deja. În cazul în care Janumet este administrat în asociere cu o sulfoniluree, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

Pentru pacienți controlați inadecvat cu terapia dublă cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR $\gamma$

Doza trebuie să asigure sitagliptin administrat sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 100 mg) și o doză de metformin similară dozei administrate deja.

Pentru pacienți controlați inadecvat cu terapia dublă cu insulină și doza maximă tolerată de metformin

Doza trebuie să asigure sitagliptin administrat sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 100 mg) și o doză de metformin similară dozei administrate deja. În cazul în care Janumet este administrat în asociere cu insulină, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de insulină, pentru a diminua riscul hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

Pentru diferitele doze de metformin, Janumet este disponibil în concentrații ale sitagliptinului de 50 mg și clorhidrat de metformin 850 mg sau clorhidrat de metformin 1000 mg.

Toți pacienții trebuie să-și continue dieta recomandată cu o distribuție adecvată a ingestiei de carbohidrați pe parcursul zilei.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară [RFG]  $\geq$  60 ml/minut). RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformin să fie împărțită în 2-3 prize pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformin la pacienții cu RFG  $<$  60 ml/minut, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Janumet, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

| <u>RFG ml/minut</u> | <u>Metformin</u>  | <u>Sitagliptin</u>                         |
|---------------------|---|--|
| 60-89               | <i>Doza zilnică maximă este de 3000 mg. Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.</i> | <i>Doza zilnică maximă este de 100 mg.</i> |
| 45-59               | <i>Doza zilnică maximă este de 2000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.</i>                            | <i>Doza zilnică maximă este de 100 mg.</i> |
| 30-44               | <i>Doza zilnică maximă este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.</i>                            | <i>Doza zilnică maximă este de 50 mg.</i>  |
| < 30                | <i>Metformin este contraindicat.</i>  | <i>Doza zilnică maximă este de 25 mg.</i>  |

#### *Insuficiență hepatică*

Janumet nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

#### *Vârstnici*

Deoarece metforminul și sitagliptinul sunt excretați prin rinichi, Janumet trebuie utilizat cu precauție la vârstnici. Este necesară monitorizarea funcției renale pentru a ajuta la prevenirea acidozei lactice asociate cu metformin, în special la vârstnici (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Janumet nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani din cauza dovezilor insuficiente cu privire la eficacitate. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2. Janumet nu a fost studiat la pacienți copii cu vârsta sub 10 ani.

#### Mod de administrare

Janumet trebuie administrat de două ori pe zi în timpul meselor pentru a reduce reacțiile adverse gastro-intestinale asociate metforminului.

### **4.3 Contraindicații**

Janumet este contraindicat la pacienți cu:

- hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi pct. 4.4 și 4.8);
- orice tip de acidoză metabolică acută (cum sunt acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- precomă diabetică;
- insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut) (vezi pct. 4.4);
- condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, cum sunt:
  - deshidratare,
  - infecție severă,
  - șoc,
  - administrare intravasculară de substanțe de contrast iodate (vezi pct. 4.4);
- boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum este:
  - insuficiență cardiacă sau respiratorie,
  - infarct miocardic recent,
  - șoc;
- insuficiență hepatică;
- intoxicație alcoolică acută, alcoolism;
- alăptare.

## 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

### Generale

Janumet nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și nu trebuie utilizat pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

### Pancreatita acută

Utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Remisiunea pancreatitei a fost observată după întreruperea administrării de sitagliptin (cu sau fără tratament de susținere), dar foarte rar au fost raportate cazuri de pancreatită hemoragică sau necrotică și/sau deces. Dacă se suspectează pancreatita, Janumet și alte medicamente potențial suspecte trebuie întrerupte; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Janumet nu trebuie reluat. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

### Acidoză lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale sau de boală cardiorespiratorie sau de sepsis. Acumularea de metformin survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (vărsături severe, diaree, febră sau aport redus de lichide), administrarea metforminului trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (cum sunt antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformin. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul excesiv de alcool etilic, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În cazul apariției simptomelor suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea metforminului și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin ( $< 7,35$ ), creștere a concentrațiilor plasmatiche de lactat ( $> 5$  mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

### Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea (vezi pct. 4.2). Janumet este contraindicat la pacienții cu RFG  $< 30$  ml/minut și administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor cu potențialul de a altera funcția renală (vezi pct. 4.3).

### Hipoglicemie

Pacienții cărora li se administrează Janumet în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină pot prezenta risc de hipoglicemie. De aceea, poate fi necesară o scădere a dozei de sulfoniluree sau de insulină.

### Reacții de hipersensibilitate

După punerea pe piață, la pacienții tratați cu sitagliptin au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave. Aceste reacții includ anafilaxie, angioedem și afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson. Debutul acestor reacții a avut loc în primele 3 luni după inițierea tratamentului cu sitagliptin, unele raportări înregistrându-se după prima doză. În cazul în care este suspectată o reacție de hipersensibilitate, tratamentul cu Janumet trebuie întrerupt, trebuie analizate alte cauze posibile ale evenimentului și trebuie instituit un tratament alternativ pentru diabetul zaharat (vezi pct. 4.8).

### Pemfigoid bulos

După punerea pe piață, la pacienții cărora li s-au administrat inhibitori DPP-4 inclusiv sitagliptin, au existat rapoartări privind apariția pemfigoidului bulos. În cazul în care este suspectată apariția pemfigoidului bulos, administrarea Janumet trebuie întreruptă.

### Intervenție chirurgicală

Janumet trebuie întrerupt la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reluarea nutriției pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

### Administrarea unei substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară a unor substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformin și creșterea riscului de acidoză lactică. Janumet trebuie întrerupt înainte de procedura imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluat decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.3 și 4.5).

### Modificarea statusului clinic la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 controlat în prealabil

Un pacient cu diabet zaharat de tip 2 bine controlat în prealabil cu Janumet, care prezintă valori anormale ale testelor de laborator sau boală clinică (în special boală definită neclar și puțin) trebuie evaluat imediat pentru evidențierea cetoacidozei sau acidozei lactice. Evaluarea trebuie să includă valorile electroliților serici și cetonelor, glicemia și, dacă este indicat, valorile pH-ului sanguin, lactatului, piruvatului și metforminului. Dacă apare acidoza de orice formă, tratamentul trebuie oprit imediat și trebuie inițiate alte măsuri de corecție adecvate.

### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea asociată a unor doze multiple de sitagliptin (50 mg de două ori pe zi) și metformin (1000 mg de două ori pe zi) nu a modificat în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai sitagliptinului sau metforminului, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunea medicamentoasă de ordin farmacocinetic cu Janumet; cu toate acestea, astfel de studii au fost efectuate utilizând substanțele active individuale, sitagliptinul și metforminul.

### Utilizarea concomitentă nu este recomandată

#### Alcool

Intoxicația cu alcool etilic este asociată cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică.

#### Substanțe de contrast iodate

Janumet trebuie întrerupt înainte de procedura imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluat decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### Asocieri care necesită precauții pentru utilizare

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază (COX) II, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă.

La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformin, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Expunerea sistemică la metformin și riscul de acidoză lactică pot crește în urma utilizării concomitente de medicamente care interferează cu sistemele obișnuite de transport tubular renal implicate în eliminarea pe cale renală a metforminului (de exemplu, transportorul cationic organic de tip 2 - *organic cationic transporter-2* [OCT2]/inhibitori ai efluxului toxinelor și a mai multor medicamente - *multidrug and toxin extrusion* [MATE] cum sunt ranolazină, vandetanib, dolutegravir și cimetidină). Se recomandă evaluarea beneficiilor și a riscurilor la utilizarea concomitentă a acestor medicamente. În cazul administrării concomitente a acestor medicamente, trebuie luate în considerare monitorizarea atentă a valorilor glicemiei, ajustarea dozei în limitele dozelor recomandate și modificări ale tratamentului antidiabetic.

Glucocorticoizii (administrați pe cale sistemică și locală), beta<sub>2</sub> agoniștii și diureticele prezintă activitate hiperglicemică intrinsecă. Pacientul trebuie informat în acest sens, iar glicemia trebuie monitorizată mai frecvent, în special la începutul tratamentului cu astfel de medicamente. Dacă este necesar, doza de medicament antihiperglicemic trebuie ajustată pe parcursul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

Inhibitorii ECA pot reduce valorile glicemiei. Dacă este necesar, doza de medicament antihiperglicemic trebuie ajustată pe parcursul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

#### Efectele altor medicamente asupra sitagliptinului

Datele *in vitro* și cele clinice descrise mai jos sugerează că riscul pentru interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic, ca urmare a administrării asociate a altor medicamente, este mic.

Studiile *in vitro* au arătat că principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea limitată a sitagliptinului este CYP3A4, cu contribuția CYP2C8. La pacienții cu funcție renală normală, metabolizarea, inclusiv prin CYP3A4, joacă doar un rol mic în clearance-ul sitagliptinului. În insuficiența renală severă sau boală renală în stadiu terminal (BRST) metabolizarea poate juca un rol mai important în eliminarea sitagliptinului. Din acest motiv, este posibil ca inhibitorii puternici ai CYP3A4 (adică, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicină) să influențeze negativ farmacocinetica sitagliptinului la pacienții cu insuficiență renală severă sau BRST. Efectele inhibitorilor puternici ai CYP3A4 în insuficiența renală nu au fost evaluate în studii clinice.

Studiile *in vitro* privind transportul au arătat că sitagliptinul este un substrat al glicoproteinei p și al transportorului 3 al anionului organic (OAT3). Transportul de sitagliptin mediat de OAT3 a fost inhibat *in vitro* de către probenecid, deși riscul interacțiunilor clinic semnificative este considerat a fi mic. Administrarea concomitentă de inhibitori OAT3 nu a fost evaluată *in vivo*.

*Ciclosporină*: A fost efectuat un studiu clinic pentru evaluarea efectului ciclosporinei, un inhibitor puternic al glicoproteinei p, asupra farmacocineticii sitagliptinului. Administrarea unei doze orale unice de 100 mg sitagliptin concomitent cu o doză orală unică de 600 mg ciclosporină a crescut ASC și C<sub>max</sub> ale sitagliptinului cu aproximativ 29 %, respectiv cu aproximativ 68 %. Aceste modificări ale farmacocineticii sitagliptinului nu au fost considerate semnificative clinic. Clearance-ul renal al sitagliptinului nu s-a modificat în mod semnificativ. Prin urmare, nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative cu alți inhibitori ai glicoproteinei p.

#### Efectele sitagliptinului asupra altor medicamente

*Digoxină*: Sitagliptinul a avut un efect mic asupra concentrațiilor plasmatice de digoxină. După administrarea zilnică a 0,25 mg digoxină concomitent cu 100 mg sitagliptin, timp de 10 zile, ASC plasmatic al digoxinei a crescut în medie cu 11 %, iar C<sub>max</sub> plasmatică a crescut în medie cu 18 %. Nu se recomandă ajustarea dozei de digoxină. Cu toate acestea, pacienții cu risc de toxicitate digoxinică trebuie monitorizați atunci când sitagliptinul și digoxina sunt administrate concomitent.

Datele sugerează că *in vitro*, sitagliptinul nu inhibă, nici nu induce izoenzimele CYP450. În studii clinice, sitagliptinul nu a influențat semnificativ farmacocinetica metforminului, gliburidei, simvastatinei, rosiglitazonei, warfarinei sau a contraceptivelor orale, furnizând dovezi *in vivo* ale unei capacități reduse de interacțiune cu substraturi ale CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 și transportorului cationic organic (*organic cationic transporter* - OCT). Sitagliptinul poate fi un inhibitor ușor al glicoproteinei p *in vivo*.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea sitagliptinului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari de sitagliptin (vezi pct. 5.3).

Un număr limitat de date sugerează că utilizarea metforminului la femei gravide nu se asociază cu un risc crescut de malformații congenitale. Studiile cu metformin efectuate la animale nu indică efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrionare sau fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi, de asemenea, pct. 5.3).

Janumet nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Dacă o pacientă dorește să rămână gravidă sau în cazul apariției unei sarcini, tratamentul trebuie întrerupt și pacientul trecut pe tratamentul cu insulină cât mai repede posibil.

##### Alăptarea

Nu au fost efectuate studii utilizând asocierea substanțelor active din acest medicament la animale care alăptează. În studii efectuate cu substanțele active individuale, atât sitagliptinul cât și metforminul sunt excretate în laptele șobolanilor care alăptează. Metforminul este excretat în cantități mici în laptele uman. Nu se cunoaște dacă sitagliptinul este excretat în laptele uman. Prin urmare, Janumet nu trebuie utilizat la femei care alăptează (vezi pct. 4.3).

##### Fertilitatea

Datele la animale nu sugerează un efect al tratamentului cu sitagliptin asupra fertilității masculine și feminine. Nu există date disponibile la om.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Janumet nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje, trebuie avut în vedere faptul că la administrarea sitagliptinului au fost raportate amețeală și somnolență.

În plus, la utilizarea Janumet în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, pacienții trebuie atenționați asupra riscului de hipoglicemie.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Janumet comprimate, cu toate acestea a fost demonstrată bioechivalența Janumet cu sitagliptinul și metforminul administrate concomitent (vezi pct. 5.2). Au fost raportate reacții adverse grave, incluzând pancreatită și reacții de hipersensibilitate. Hipoglicemia a fost raportată la administrarea în asociere cu sulfoniluree (13,8 %) și insulină (10,9 %).

##### Sitagliptin și metformin

###### *Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel*

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos (Tabelul 1) utilizând terminologia MedDRA pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare



( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabel 1: Frecvența reacțiilor adverse observată în cadrul studiilor clinice controlate cu placebo și în experiența după punerea pe piață pentru sitagliptin și metformin în monoterapie**

| <b>Reacție adversă</b>  | <b>Frecvența reacției adverse</b> |
|---|-----------------------------------|
| <b>Tulburări hematologice și limfatice</b>  |                                   |
| trombocitopenie   | Rare                              |
|   |                                   |
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>  |                                   |
| reacții de hipersensibilitate, incluzând răspunsuri anafilactice <sup>*,†</sup>   | Frecvență necunoscută             |
|   |                                   |
| <b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>  |                                   |
| hipoglicemie <sup>†</sup>   | Frecvente                         |
|   |                                   |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>  |                                   |
| somnolență  | Mai puțin frecvente               |
|   |                                   |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>                           |                                   |
| boală pulmonară interstițială <sup>*</sup>  | Frecvență necunoscută             |
|   |                                   |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>   |                                   |
| diaree  | Mai puțin frecvente               |
| greață  | Frecvente                         |
| flatulență  | Frecvente                         |
| constipație   | Mai puțin frecvente               |
| durere la nivelul abdomenului superior  | Mai puțin frecvente               |
| vărsături   | Frecvente                         |
| pancreatită acută <sup>*,†,‡</sup>  | Frecvență necunoscută             |
| pancreatită hemoragică și necrotică letală și non letală <sup>*,†</sup>           | Frecvență necunoscută             |
|   |                                   |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>                             |                                   |
| prurit <sup>*</sup>   | Mai puțin frecvente               |
| angioedem <sup>*,†</sup>  | Frecvență necunoscută             |
| erupție cutanată tranzitorie <sup>*,†</sup>                                       | Frecvență necunoscută             |
| urticarie <sup>*,†</sup>  | Frecvență necunoscută             |
| vasculită cutanată <sup>*,†</sup>   | Frecvență necunoscută             |
| afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson <sup>*,†</sup> | Frecvență necunoscută             |
| pemfigoid bulos <sup>*</sup>  | Frecvență necunoscută             |
|   |                                   |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>                   |                                   |
| artralgie <sup>*</sup>  | Frecvență necunoscută             |
| mialgie <sup>*</sup>  | Frecvență necunoscută             |
| durere la nivelul extremităților <sup>*</sup>                                     | Frecvență necunoscută             |
| dorsalgie <sup>*</sup>  | Frecvență necunoscută             |
| artropatie <sup>*</sup>   | Frecvență necunoscută             |
|   |                                   |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| <b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b> |                       |
| insuficiență renală*                          | Frecvență necunoscută |
| insuficiență renală acută*                    | Frecvență necunoscută |

\*Reacțiile adverse au fost observate prin supravegherea după punerea pe piață.

†Vezi pct. 4.4.

‡Vezi mai jos studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Unele reacții adverse au fost observate mai frecvent în studiile privind utilizarea în asociere a sitagliptin și metformin cu alte medicamente antidiabetice decât în studiile privind utilizarea de sitagliptin și metformin în monoterapie. Acestea au inclus hipoglicemie (frecvența de apariție: foarte frecvente la asocierea cu sulfoniluree sau insulină), constipație (frecvente la asocierea cu sulfoniluree), edem periferic (frecvente la asocierea cu pioglitazonă) și cefalee și xerostomie (mai puțin frecvente la asocierea cu insulină).

#### *Sitagliptin*

În studiile de monoterapie cu sitagliptin 100 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu placebo, reacțiile adverse raportate au fost cefalee, hipoglicemie, constipație și amețeli.

La acești pacienți, evenimentele adverse raportate indiferent de relația de cauzalitate cu medicamentul, care au apărut în proporție de cel puțin 5 %, au inclus infecții ale tractului respirator superior și nazofaringite. În plus, osteoartrita și durerea la nivelul extremităților au fost raportate mai puțin frecvent (> 0,5 % mai mult printre utilizatorii de sitagliptin față de cei din grupul de control).

#### *Metformin*

Au fost raportate foarte frecvent simptome gastro-intestinale atât în studiile clinice cât și în utilizarea după punerea pe piață a metformin. Simptome gastro-intestinale cum sunt greața, vărsăturile, diareea, durerea la nivelul abdomenului și pierderea apetitului alimentar apar mai frecvent la începerea tratamentului și dispar spontan în cele mai multe cazuri. Reacțiile adverse suplimentare asociate cu metformin includ gust metalic (frecvente); acidoză lactică, tulburări ale funcției hepatice, hepatită, urticarie, eritem și prurit (foarte rare). Tratamentul pe termen lung cu metformin a fost asociat cu diminuarea absorbției vitaminei B12 care poate determina foarte rar un deficit de vitamina B12 semnificativ clinic (de exemplu, anemie megaloblastică). Categoriile de frecvență se bazează pe informații din Rezumatul Caracteristicilor Produsului disponibil în Uniunea Europeană (UE) pentru metformin.

#### Copii și adolescenți

În studiile clinice cu Janumet la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani cu diabet zaharat de tip 2, profilul reacțiilor adverse a fost, în general, comparabil cu cel observat la adulți. La pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat sau nu tratament de fond cu insulină, administrarea sitagliptinului a fost asociată cu un risc crescut de hipoglicemie.

#### *Studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară*

Studiul care evaluează efectele cardiovasculare în urma administrării sitagliptin (TECOS) a inclus 7332 pacienți cărora li s-a administrat sitagliptin, 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a RfC<sub>e</sub> a fost  $\geq 30$  și  $< 50$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>), și 7339 pacienți tratați cu placebo din populația în intenție de tratament. Ambele tratamente au fost adăugate la schema terapeutică obișnuită care urmărește standardele regionale pentru valorile HbA<sub>1c</sub> și factorii de risc CV. Incidența globală a evenimentelor adverse grave la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin a fost similară cu cea în cazul pacienților care au utilizat placebo.

În populația în intenție de tratament, printre pacienții care utilizau insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 2,7% la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin și 2,5% la pacienții cărora li s-a administrat placebo; printre pacienții care nu au utilizat insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 1% la pacienții tratați cu sitagliptin și 0,7% la pacienții tratați cu placebo. Incidența evenimentelor

confirmate de apariție a pancreatitei a fost de 0,3% la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin și 0,2% la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

În studii clinice controlate, cu subiecți sănătoși, au fost administrate doze unice de până la 800 mg sitagliptin. Într-unul dintre studii au fost observate, la o doză de 800 mg sitagliptin, creșteri minime ale QTc, care nu au fost considerate relevante clinic. În studiile clinice nu există experiență cu doze mai mari de 800 mg. În studii clinice de Fază 1 cu doze multiple, la administrarea sitagliptinului în doze de până la 600 mg pe zi pentru perioade de până la 10 zile și 400 mg pe zi pentru perioade de până la 28 zile nu au fost observate reacții adverse clinice având legătură cu doza.

Un supradozaj mare cu metformin (sau riscurile coexistente de acidoză lactică) poate determina acidoză lactică, care reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital. Metoda cea mai eficientă de eliminare a lactatului și a metforminului este hemodializa.

În studii clinice, într-o ședință de 3-până la 4 ore de hemodializă a fost îndepărtată aproximativ 13,5 % din doză. Dacă este cazul, trebuie avută în vedere hemodializa prelungită. Nu se cunoaște dacă sitagliptinul este dializabil prin dializă peritoneală.

În cazul supradozajului, este rezonabilă aplicarea măsurilor obișnuite de susținere, de exemplu îndepărtarea substanței neabsorbite din tractul gastro-intestinal, monitorizare clinică (inclusiv efectuarea unei electrocardiogramme) și, dacă este necesar, instituirea tratamentului de susținere a funcțiilor vitale.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, combinații de medicamente antidiabetice orale, codul ATC: A10BD07.

Janumet asociază două medicamente antihyperglicemice cu mecanisme de acțiune complementare, pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: fosfat de sitagliptin, un inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) și clorhidratul de metformin, un membru al clasei biguanidelor.

#### Sitagliptin

##### *Mecanism de acțiune*

Fosfat de sitagliptin este un inhibitor puternic și înalt selectiv al enzimei dipeptidil peptidază 4 (DPP-4), activ pe cale orală, utilizat în tratamentul diabetului zaharat de tip 2. Inhibitorii DPP-4 reprezintă o clasă de medicamente care acționează sub formă de hormoni incretinici. Prin inhibarea enzimei DPP-4, sitagliptinul crește valorile a doi hormoni incretinici activi cunoscuți, peptidul 1 glucagon-like (PGL-1) și polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză (IG). Acești hormoni fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Când concentrațiile glucozei în sânge sunt normale sau crescute, PGL-1 și IIG cresc sinteza și eliberarea insulinei din celulele beta pancreatice. PGL-1 reduce, de asemenea, secreția de glucagon din celulele alfa pancreatice, determinând diminuarea producției hepatice de glucoză. Atunci când valorile glucozei în sânge sunt mici, nu este stimulată eliberarea de insulină și nu este inhibată secreția de

glucagon. Sitagliptinul este un inhibitor puternic și înalt selectiv al enzimei DPP-4, iar la concentrații terapeutice nu inhibă enzimele înrudite DPP-8 sau DPP-9. În ceea ce privește structura chimică și acțiunea farmacologică, sitagliptinul diferă de analogii de PGL-1, insulină, sulfoniluree sau meglitinide, biguanide, agoniști de receptor gamma activat de proliferare a peroxizomilor (PPAR $\gamma$ ), inhibitori ai alfa-glucozidazei și analogi amilin.

Într-un studiu cu durata de două zile efectuat la subiecți sănătoși, sitagliptin administrat în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1, în timp ce metforminul administrat în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1 și ale PGL-1 total în proporții similare. Administrarea asociată de sitagliptin și metformin a avut un efect aditiv asupra concentrațiilor formei active de PGL-1. Sitagliptinul, dar nu și metforminul, a crescut concentrațiile formei active de PIG.

#### *Eficacitate și siguranță clinică*

În general, sitagliptinul a îmbunătățit controlul glicemic când a fost utilizat sub formă de monoterapie sau sub forma unui tratament asociat la pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 2.

În studii clinice, sitagliptinul administrat în monoterapie a îmbunătățit controlul glicemic, asociindu-se cu reducerea semnificativă a valorilor hemoglobinei A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) și a valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar și postprandial. Reducerea valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar (glicemie à jeun - GJ) a fost observată la 3 săptămâni, primul moment în timp la care GJ a fost măsurată. Incidența hipoglicemiei observată la pacienții tratați cu sitagliptin a fost similară cu cea observată pentru placebo. În cursul tratamentului cu sitagliptin, greutatea corporală nu a crescut față de cea inițială. S-a observat îmbunătățirea markerilor surogat ai funcției celulelor beta, inclusiv HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$  – Modelul  $\beta$  de evaluare a homeostaziei), raportul proinsulină-insulină și parametrii de responsivitate ai celulelor beta, din cadrul testului de toleranță la glucoză cu determinări frecvente.

#### Studii clinice cu sitagliptin în asociere cu metformin

Într-un studiu clinic cu durata de 24 săptămâni, controlat cu placebo, conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinului 100 mg o dată pe zi, adăugat la tratamentul neîntrerupt cu metformin, sitagliptinul a determinat îmbunătățiri semnificative ale valorilor parametrilor glicemici, în comparație cu placebo. Modificarea greutății corporale față de momentul inițial a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptin comparativ cu placebo. În acest studiu clinic, incidența hipoglicemiei raportate a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptin, comparativ cu placebo.

Într-un studiu clinic cu design factorial cu durata de 24 săptămâni, controlat cu placebo, administrarea inițială de sitagliptin 50 mg de două ori pe zi în asociere cu metformin (500 mg sau 1000 mg de două ori pe zi) a determinat îmbunătățiri semnificative ale valorilor parametrilor glicemici, comparativ cu fiecare administrare a acestora în monoterapie. Scăderea greutății corporale în cazul administrării sitagliptinului în asociere cu metformin a fost similară cu cea observată la administrarea metforminului în monoterapie sau la administrarea placebo; la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin în monoterapie nu s-a înregistrat nicio modificare față de valoarea inițială. Incidența hipoglicemiei în cadrul grupurilor de tratament a fost similară.

#### Studiu clinic cu sitagliptin în asociere cu metformin și o sulfoniluree

Un studiu clinic cu durata de 24 săptămâni, controlat cu placebo, a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinului (100 mg o dată pe zi) adăugat la glimepiridă (în monoterapie sau în asociere cu metformin). Adăugarea sitagliptinului la glimepiridă și metformin a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Pacienții tratați cu sitagliptin au prezentat o creștere modestă a greutății corporale (+1,1 kg), comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo.

#### Studiu clinic cu sitagliptin în asociere cu metformin și un agonist PPAR $\gamma$

Un studiu clinic cu durata de 26 săptămâni controlat cu placebo a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinului (100 mg o dată pe zi) adăugat la asocierea dintre pioglitazonă și metformin. Adăugarea sitagliptinului la pioglitazonă și metformin a determinat

îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Modificarea greutății corporale față de valoarea inițială a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptin comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. Incidența hipoglicemiei a fost, de asemenea, similară la pacienții tratați cu sitagliptin sau cu placebo.

#### Studiu clinic cu sitagliptin în asociere cu metformin și insulină

Un studiu clinic cu durata de 24 săptămâni controlat cu placebo a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinului (100 mg o dată pe zi) adăugat la insulină (la o doză stabilă pentru cel puțin 10 săptămâni) cu sau fără metformin (cel puțin 1500 mg). La pacienți utilizând insulină premixată, doza zilnică medie a fost de 70,9 U pe zi. La pacienți utilizând insulină non-premixată (cu durată de acțiune intermediară/lungă), doza zilnică medie a fost de 44,3 U pe zi. Datele de la 73 % dintre pacienți cărora li s-a administrat metformin sunt prezentate în Tabelul 2. Adăugarea sitagliptinului la insulină a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Nu a existat nicio modificare semnificativă a greutății corporale față de valoarea inițială în niciunul dintre grupuri.

**Tabel 2: Rezultatele HbA<sub>1c</sub> în studii clinice controlate cu placebo, cu administrarea tratamentului asociat dintre sitagliptin și metformin\***

| Studiu  | Valoarea medie inițială HbA <sub>1c</sub> (%) | Modificarea medie față de momentul inițial a HbA <sub>1c</sub> (%) | Modificarea medie cu corecție placebo a HbA <sub>1c</sub> (%) (ÎI 95 %) |
|---|---|--|---|
| Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la tratament neîntrerupt cu metformin <sup>  </sup> (N=453)               | 8,0   | -0,7 <sup>†</sup>  | -0,7 <sup>†,‡</sup><br>(-0,8; -0,5)                                     |
| Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la tratament neîntrerupt cu glimepiridă + metformin <sup>  </sup> (N=115) | 8,3   | -0,6 <sup>†</sup>  | -0,9 <sup>†,‡</sup><br>(-1,1; -0,7)                                     |
| Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapie neîntreruptă cu pioglitazonă + metformin <sup>¶</sup> (N=152)  | 8,8   | -1,2 <sup>†</sup>  | -0,7 <sup>†,‡</sup><br>(-1,0; -0,5)                                     |
| Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapie neîntreruptă cu insulină + metformin <sup>  </sup> (N=223)     | 8,7   | -0,7 <sup>§</sup>  | -0,5 <sup>§,‡</sup><br>(-0,7; -0,4)                                     |
| Tratament inițial (de două ori pe zi) <sup>  </sup> : sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)                | 8,8   | -1,4 <sup>†</sup>  | -1,6 <sup>†,‡</sup><br>(-1,8; -1,3)                                     |
| Tratament inițial (de două ori pe zi) <sup>  </sup> : sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178)               | 8,8   | -1,9 <sup>†</sup>  | -2,1 <sup>†,‡</sup><br>(-2,3; -1,8)                                     |

\* Toți pacienții din populația tratată (o analiză intenție-de-tratament).

<sup>†</sup> Media celor mai mici pătrate ajustată pentru statusul anterior tratamentului antihyperglicemic și valorii inițiale.

<sup>‡</sup> p<0,001 comparativ cu placebo sau cu tratamentul placebo + asociere.

<sup>||</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) la săptămâna 24.

<sup>¶</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) la săptămâna 26.

<sup>§</sup> Media celor mai mici pătrate ajustată pentru utilizarea insulinei la Vizita 1 (premixată față de non-premixată [cu durată de acțiune intermediară sau lungă]) și valoarea inițială.

Într-un studiu clinic cu durata de 52 săptămâni, care a comparat eficacitatea și siguranța adăugării sitagliptinului 100 mg administrat o dată pe zi sau glipizidei (o sulfoniluree) la pacienții cu control glicemic inadecvat prin monoterapia cu metformin, sitagliptinul a fost similar glipizidei în ceea ce privește reducerea HbA<sub>1c</sub> (-0,7 % modificare medie față de momentul inițial la săptămâna 52, cu HbA<sub>1c</sub> la momentul inițial de aproximativ 7,5 % în ambele grupuri). Doza medie de glipizidă utilizată în grupul comparator a fost de 10 mg pe zi cu aproximativ 40 % dintre pacienți necesitând o doză de glipizidă ≤ 5 mg pe zi de-a lungul studiului. Cu toate acestea, mai mulți pacienți din grupul tratat cu sitagliptin au întrerupt tratamentul datorită lipsei eficacității față de grupul tratat cu glipizidă. Pacienții care au fost tratați cu sitagliptin au prezentat o reducere medie semnificativă a greutatei corporale față de valoarea inițială (-1,5 kg), comparativ cu o creștere semnificativă în greutate a pacienților cărora li s-a administrat glipizidă (+1,1 kg). În acest studiu, raportul proinsulină/insulină, un marker al eficienței sintezei și eliberării insulinei, a fost îmbunătățit cu sitagliptin și deteriorat în tratamentul cu glipizidă. Incidența hipoglicemiei în grupul tratat cu sitagliptin (4,9 %) a fost semnificativ mai mică decât în grupul tratat cu glipizidă (32,0 %).

Un studiu clinic controlat cu placebo cu durata de 24 săptămâni, care a inclus 660 de pacienți, a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța economisirii insulinei în cazul administrării de sitagliptin (100 mg o dată pe zi) împreună cu insulină glargin cu sau fără metformin (cel puțin 1500 mg) în timpul intensificării tratamentului cu insulină. În rândul pacienților care luau metformin, valoarea inițială a HbA<sub>1c</sub> a fost 8,70% și valoarea inițială a dozei de insulină a fost 37 UI/zi. Pacienții au fost instruiți să-și determine doza de insulină glargin pe baza valorilor glicemiei din sângele capilar în condiții de repaus alimentar. În rândul pacienților care luau metformin, la săptămâna 24, creșterea dozei zilnice de insulină a fost de 19 UI/zi la pacienții tratați cu sitagliptin și de 24 UI/zi la pacienții tratați cu placebo. Reducerea valorii HbA<sub>1c</sub> la pacienții tratați cu sitagliptin, metformin și insulină a fost de -1,35%, comparativ cu -0,90% la pacienții tratați cu placebo, metformin și insulină, o diferență de -0,45% [ÎI 95%: -0,62, -0,29]. Incidența hipoglicemiei a fost de 24,9% la pacienții tratați cu sitagliptin, metformin și insulină și 37,8% la pacienții tratați cu placebo, metformin și insulină. Diferența s-a datorat în principal unui procent mai mare al pacienților din grupul placebo care au experimentat 3 sau mai multe episoade de hipoglicemie (9,1 comparativ cu 19,8%). Nu a existat nicio diferență privind incidența hipoglicemiei severe.

### Metformin

#### *Mecanism de acțiune*

Metforminul este o biguanidă cu efecte antihyperglicemice, reducând atât valorile glucozei plasmatice bazale, cât și postprandiale. Acesta nu stimulează secreția de insulină și, prin urmare, nu produce hipoglicemie.

Metforminul poate acționa prin trei mecanisme:

- prin diminuarea producției de glucoză hepatică prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei
- în mușchi, prin creșterea moderată a sensibilității la insulină, îmbunătățind captarea și utilizarea glucozei la nivel periferic
- prin întârzierea absorbției glucozei la nivel intestinal.

Metforminul stimulează sinteza intracelulară de glicogen, acționând asupra glicogen-sintetazei.

Metforminul crește capacitatea de transport a anumitor tipuri de transportori membranari ai glucozei (GLUT-1 și GLUT-4).

#### *Eficacitate și siguranță clinică*

La om, independent de acțiunea sa asupra glicemiei, metforminul are efecte favorabile asupra metabolismului lipidic. Acest efect a fost observat la doze terapeutice în studii clinice controlate, pe termen mediu sau lung: metforminul scade valorile colesterolului total, LDL colesterolului și trigliceridelor.

Studiul randomizat prospectiv (UKPDS) a stabilit beneficiile pe termen lung ale controlului intensiv al glucozei sanguine în diabetul zaharat de tip 2. Analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali tratați cu metformin, după eșecul utilizării exclusive a regimului alimentar, a indicat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut pentru orice complicație asociată diabetului zaharat, în grupul tratat cu metformin (29,8 evenimente/1000 pacient-ani), comparativ cu utilizarea exclusivă a regimului alimentar (43,3 evenimente/1000 pacient-ani),  $p=0,0023$ , și comparativ cu grupurile combinate tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie (40,1 evenimente/1000 pacient-ani),  $p=0,0034$
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate asociată diabetului zaharat: metformin 7,5 evenimente/1000 pacient-ani, utilizarea exclusivă a regimului alimentar 12,7 evenimente/1000 pacient-ani,  $p=0,017$
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate generală: metformin 13,5 evenimente/1000 pacient-ani, comparativ cu utilizarea exclusivă a regimului alimentar 20,6 evenimente/1000 pacient-ani, ( $p=0,011$ ), și comparativ cu grupurile combinate tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie 18,9 evenimente/1000 pacient-ani ( $p=0,021$ )
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1000 pacient-ani, utilizarea exclusivă a regimului alimentar 18 evenimente/1000 pacient-ani, ( $p=0,01$ ).

TECOS a fost un studiu randomizat care a inclus 14671 pacienți din populația în intenție de tratament cu o valoare a  $HbA_{1c} \geq 6,5$  până la 8% cu boală CV confirmată care au utilizat sitagliptin (7332) 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a RFCe a fost  $\geq 30$  și  $< 50$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) sau placebo (7339) adăugate la schema terapeutică obișnuită care urmărește standardele regionale pentru valorile  $HbA_{1c}$  și factorii de risc CV. Pacienții cu o valoare a RFCe  $< 30$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup> nu au fost incluși în studiu. Populația de studiu a cuprins 2004 pacienți cu vârsta  $\geq 75$  ani și 3324 pacienți cu insuficiență renală (RFCe  $< 60$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>).

Pe parcursul studiului, diferența globală medie estimată a valorii  $HbA_{1c}$  între grupurile care au utilizat sitagliptin și placebo a fost de 0,29% (0,01), 95% ÎI (-0,32, -0,27);  $p < 0,001$ .

Criteriul final principal de evaluare cardiovasculară a fost o asociere a primei apariții de deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru angină instabilă. Criteriile finale secundare de evaluare cardiovasculară au inclus prima apariție de deces cardiovascular, infarct miocardic neletal sau accident vascular cerebral neletal; prima apariție a componentelor individuale ale obiectivului primar compus; mortalitatea determinată de toate cauzele; internări în spital pentru insuficiența cardiacă congestivă.

După o perioadă mediană de urmărire de 3 ani, atunci când a fost adăugată la schema terapeutică obișnuită, sitagliptinul, nu a crescut riscul de evenimente adverse cardiovasculare majore sau riscul de spitalizare pentru insuficiența cardiacă comparativ cu schema terapeutică obișnuită fără sitagliptin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (Tabelul 3).

**Tabelul 3: Ratele de apariție a efectelor cardiovasculare compuse și efectele secundare cheie**

|  | Sitagliptin 100 mg |  | Placebo |  | Indice de risc<br>(95 % ÎI) | valoarea-p <sup>†</sup> |
|--|--------------------|--|---------|--|-----------------------------|-------------------------|
|  | N (%)              | Rata<br>incidenței<br>la<br>100 pacie<br>nt-ani* | N (%)   | Rata<br>incidenței<br>la<br>100 pacie<br>nt-ani* |                             |                         |
| <b>Analiza în populația în intenție de tratament</b> |                    |  |         |  |                             |                         |
| Număr de pacienți                                    | 7332               |  | 7339    |  | 0,98 (0,89–                 | <0,001                  |

|  | Sitagliptin 100 mg |  | Placebo    |  | Indice de risc<br>(95 % Î) | valoarea-p <sup>†</sup> |
|--|--------------------|--|------------|--|----------------------------|-------------------------|
|  | N (%)              | Rata<br>incidenței<br>la<br>100 pacie<br>nt-ani* | N (%)      | Rata<br>incidenței<br>la<br>100 pacie<br>nt-ani* |                            |                         |
| <b>Criterii finale principale<br/>compuse</b><br>(deces cardiovascular, infarct<br>miocardic neletal, accident<br>vascular cerebral neletal, sau<br>spitalizare pentru angină) | 839<br>(11,4)      | 4,1  | 851 (11,6) | 4,2  | 1,08)                      |                         |
| <b>Criterii finale secundare<br/>compuse</b><br>(deces cardiovascular, infarct<br>miocardic neletal, sau accident<br>vascular cerebral neletal)                                | 745<br>(10,2)      | 3,6  | 746 (10,2) | 3,6  | 0,99 (0,89–<br>1,10)       | <0,001                  |
| <b>Efecte secundare</b>  |                    |  |            |  |                            |                         |
| Deces cardiovascular   | 380 (5,2)          | 1,7  | 366 (5)    | 1,7  | 1,03 (0,89-1,19)           | 0,711                   |
| Toate tipurile de infarct<br>miocardic (letal și neletal)  | 300 (4,1)          | 1,4  | 316 (4,3)  | 1,5  | 0,95 (0,81–<br>1,11)       | 0,487                   |
| Toate tipurile de accident<br>vascular cerebral (letal și<br>neletal)  | 178 (2,4)          | 0,8  | 183 (2,5)  | 0,9  | 0,97 (0,79–<br>1,19)       | 0,760                   |
| Spitalizare pentru angină<br>instabilă   | 116 (1,6)          | 0,5  | 129 (1,8)  | 0,6  | 0,90 (0,70–<br>1,16)       | 0,419                   |
| Deces din alte cauze   | 547 (7,5)          | 2,5  | 537 (7,3)  | 2,5  | 1,01 (0,90–<br>1,14)       | 0,875                   |
| Spitalizare pentru insuficiență<br>cardiacă <sup>‡</sup>   | 228 (3,1)          | 1,1  | 229 (3,1)  | 1,1  | 1,00 (0,83–<br>1,20)       | 0,983                   |

\* Rata incidenței la 100 pacient-ani este calculată ca  $100 \times$  (numărul total de pacienți care prezintă  $\geq 1$  eveniment pe parcursul perioadei de expunere eligibile pe numărul total de pacient-ani de urmărire).

<sup>†</sup> Bazat pe modelul Cox stratificat în funcție de regiune. Pentru criteriile finale de evaluare compuse, valorile p corespund unui test de non-inferioritate care încearcă să demonstreze că indicele de risc este mai mic de 1,3. Pentru toate celelalte criterii finale de evaluare, valorile p corespund unui test al diferențelor privind indicii de risc.

<sup>‡</sup> Analiza spitalizării pentru insuficiență cardiacă a fost ajustată pentru pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă la momentul inițial.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Janumet la toate subgrupele de copii și adolescenți în diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Siguranța și eficacitatea adăugării sitagliptinului la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani cu diabet zaharat de tip 2 și control glicemic inadecvat prin administrarea de metformin cu



sau fără insulină au fost evaluate în două studii pe parcursul a 54 săptămâni. Adăugarea sitagliptinului (administrat ca sitagliptin + metformin sau sitagliptin + metformin cu eliberare prelungită (XR)) a fost comparată cu adăugarea placebo la metformin sau metformin XR.

În timp ce superioritatea în ceea ce privește reducerea valorii HbA<sub>1c</sub> a fost demonstrată pentru sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR comparativ cu metformin, la săptămâna 20, în analiza cumulativă a acestor două studii, rezultatele din studiile individuale au fost inconsecvente. În plus, nu a fost observată o eficacitate mai mare pentru sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR comparativ cu metformin, la săptămâna 54. Prin urmare, Janumet nu trebuie utilizat la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani din cauza dovezilor insuficiente cu privire la eficacitate (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Janumet

Un studiu de bioechivalență efectuat la subiecți sănătoși a demonstrat că asocierea din comprimatele Janumet (sitagliptin/clorhidrat de metformin) este bioechivalentă cu administrarea asociată de fosfat de sitagliptin și clorhidrat de metformin sub formă de comprimate separate.

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale substanțelor active individuale din Janumet.

### Sitagliptin

#### *Absorbție*

După administrarea orală a unei doze de 100 mg la subiecți sănătoși, sitagliptinul a fost rapid absorbit, cu concentrațiile plasmatice maxime (valoarea mediană a T<sub>max</sub>) înregistrate la 1 până la 4 ore după administrarea dozei, ASC plasmatic mediu al sitagliptinului fiind de 8,52 μM•ora, iar C<sub>max</sub> fiind de 950 nM. Biodisponibilitatea absolută a sitagliptinului este de aproximativ 87 %. Deoarece administrarea concomitentă cu sitagliptin a unei mese bogate în lipide nu a avut niciun efect asupra parametrilor farmacocinetici, sitagliptinul poate fi administrat cu sau fără alimente.

ASC plasmatic al sitagliptinului a crescut proporțional cu doza. Relația de proporționalitate cu doza nu s-a stabilit pentru C<sub>max</sub> și C<sub>24ore</sub> (C<sub>max</sub> a crescut mai mult decât proporțional cu doza, iar C<sub>24ore</sub> a crescut mai puțin decât proporțional cu doza).

#### *Distribuție*

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă a unei doze unice de 100 mg sitagliptin la subiecți sănătoși, este de aproximativ 198 litri. Frațiunea de sitagliptin care se leagă în mod reversibil de proteinele plasmatice este mică (38 %).

#### *Metabolizare*

Sitagliptinul se elimină în principal nemodificat prin urină, iar metabolizarea este minoră. Aproximativ 79 % din doza de sitagliptin se elimină sub formă nemodificată prin urină.

După administrarea orală a unei doze de sitagliptin marcat cu [<sup>14</sup>C], aproximativ 16 % din radioactivitate a fost excretată ca metaboliți ai sitagliptinului. Au fost detectați șase metaboliți, în concentrații foarte mici, și nu este de așteptat ca aceștia să contribuie la activitatea inhibitorie a DPP-4 plasmatic manifestată de sitagliptin. Studiile *in vitro* au indicat faptul că principala enzimă responsabilă de metabolizarea limitată a sitagliptinului este CYP3A4, cu o contribuție a CYP2C8.

Datele *in vitro* au arătat că sitagliptinul nu este un inhibitor al izoenzimelor citocromului P, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 sau 2B6 și nu este un inductor al CYP3A4 sau CYP1A2.

### *Eliminare*

După administrarea la subiecți sănătoși a unei doze orale de sitagliptin marcat cu [<sup>14</sup>C], aproximativ 100 % din radioactivitatea administrată a fost eliminată prin materiile fecale (13 %) sau urină (87 %), în interval de o săptămână de la administrarea dozei. T<sub>1/2</sub> aparent prin eliminare, după administrarea orală a unei doze de 100 mg sitagliptin, a fost de aproximativ 12,4 ore. Acumularea sitagliptinului după administrarea de doze repetate este minimă. Clearance-ul renal a fost de aproximativ 350 ml/minut.

Eliminarea sitagliptinului se produce, în principal, prin excreție renală și implică mecanismul de secreție tubulară activă. Sitagliptinul este un substrat al transportorului anionic organic uman 3 (human organic anion transporter-3 – hOAT-3), care ar putea fi implicat în eliminarea renală a sitagliptinului. Relevanța clinică a hOAT-3 în transportul sitagliptinului nu a fost încă stabilită. Sitagliptinul este, de asemenea, un substrat al glicoproteinei p, care ar putea fi implicată, de asemenea, în medierea eliminării renale a sitagliptinului. Cu toate acestea, ciclosporina, un inhibitor al glicoproteinei p, nu a redus clearance-ul renal al sitagliptinului. Sitagliptinul nu este un substrat pentru OCT2 sau OAT1 sau transportorii PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptinul nu a inhibat OAT3 (IC<sub>50</sub>=160 μM) sau transportul mediat de glicoproteina p (până la 250 μM), la concentrații plasmatiche terapeuțice relevante. Într-un studiu clinic, sitagliptinul a avut un efect mic asupra concentrațiilor plasmatiche de digoxină indicând faptul că sitagliptinul poate fi un inhibitor slab al glicoproteinei p.

### *Caracteristici la pacienți*

Parametrii farmacocinetici ai sitagliptinului la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au fost, în general, similari celor înregistrați la subiecții sănătoși.

### *Insuficiență renală*

A fost efectuat un studiu deschis, cu doze unice, pentru evaluarea farmacocineticii unei doze reduse de sitagliptin (50 mg) la pacienți cu diverse grade de insuficiență renală cronică, comparativ cu subiecți normali, sănătoși din grupul de control. Studiul a inclus pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, dar și pacienți cu BRST care efectuează hemodializă. Suplimentar, efectele insuficienței renale asupra proprietăților farmacocinetice ale sitagliptinului la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (inclusiv cu BRST) au fost evaluate utilizând analize farmacocinetice populaționale.

Comparativ cu subiecții normali, sănătoși din grupul de control, la pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFG ≥ 60 până la < 90 ml/minut), ASC plasmatic al sitagliptinului a crescut de aproximativ 1,2 ori și respectiv, de 1,6 ori, la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG ≥ 45 până la < 60 ml/minut). Deoarece creșterile de această amploare nu sunt relevante clinic, la acești pacienți nu este necesară ajustarea dozei.

ASC plasmatic al sitagliptinului a crescut de aproximativ 2 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG ≥ 30 până la < 45 ml/minut), și de aproximativ 4 ori la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut), inclusiv la pacienții cu BRST care efectuează hemodializă. Sitagliptinul a fost îndepărtat în proporție redusă prin hemodializă (13,5 % într-o ședință de 3-până la 4 ore de hemodializă inițiată la 4 ore de la administrarea dozei).

### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor Child-Pugh ≤ 9) nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptin. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh > 9). Cu toate acestea, deoarece sitagliptinul se elimină, în principal, pe cale renală, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică severă să influențeze farmacocinetica sitagliptinului.

### *Vârșnici*

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. O analiză farmacocinetică populațională a datelor provenite din studii de fază I și II a indicat faptul că vârsta nu a avut un impact semnificativ clinic asupra farmacocineticii sitagliptinului. Subiecții vârstnici (cu vârsta de 65 până la 80 de ani) au

prezentat concentrații plasmatice de sitagliptin cu aproximativ 19 % mai mari, comparativ cu subiecții mai tineri.

#### *Copii și adolescenți*

Farmacocinetica sitagliptinului (doză unică de 50 mg, 100 mg sau 200 mg) a fost investigată la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 până la 17 ani) cu diabet zaharat de tip 2. La această populație, valoarea ASC a sitagliptinului din plasmă, în funcție de doză, a fost cu aproximativ 18 % mai mică, comparativ cu cea a pacienților adulți cu diabet zaharat de tip 2, pentru o doză de 100 mg. Nu au fost efectuate studii cu sitagliptin la pacienți copii cu vârsta < 10 ani.

#### *Alte caracteristici ale pacienților*

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex, rasă sau indice de masă corporală (IMC). Aceste caracteristici nu au avut un impact semnificativ clinic asupra farmacocineticii sitagliptinului, pe baza unei analize globale a datelor farmacocinetice provenite din studii de fază I și a unei analize farmacocinetice populaționale a datelor provenite din studii de fază I și II.

### Metformin

#### *Absorbție*

După administrarea orală a unei doze de metformin,  $T_{max}$  este atins în 2,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat de 500 mg metformin este de aproximativ 50-60 % la subiecții sănătoși. După administrarea orală a unei doze, fracțiunea neabsorbită regăsită în materiile fecale a fost de 20-30 %.

După administrarea orală, absorbția metforminului este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metforminului nu este liniară. La dozele obișnuite de metformin și la schemele obișnuite de administrare a dozelor, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 24-48 ore și sunt, în general, mai mici de 1  $\mu\text{g/ml}$ . În studii clinice controlate, valorile plasmatice maxime ale metforminului ( $C_{max}$ ) nu au depășit 5  $\mu\text{g/ml}$ , chiar și la doze maxime.

Alimentele întârzie ușor și scad gradul absorbției metforminului. După administrarea unei doze de 850 mg, s-a observat o reducere cu 40 % a concentrației plasmatice maxime, o reducere cu 25 % a ASC și o prelungire cu 35 minute a timpului de atingere a concentrației plasmatice maxime. Relevanța clinică a acestei reduceri nu este cunoscută.

#### *Distribuție*

Legarea de proteinele plasmatice este neglijabilă. Metforminul se repartizează în eritrocite. Concentrația sanguină maximă este mai mică decât concentrația plasmatică maximă și apare aproximativ în același timp. Este cel mai probabil ca hematiile să reprezinte un al doilea compartiment de distribuție. Volumul mediu de distribuție ( $V_d$ ) a variat între 63-276 l.

#### *Metabolizare*

Metforminul este excretat sub formă nemodificată în urină. Nu s-au identificat metaboliți la om.

#### *Eliminare*

Clearance-ul renal al metforminului este > 400 ml/minut, indicând faptul că metforminul se elimină prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După administrarea orală a unei doze, timpul aparent terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore. Când funcția renală este afectată, clearance-ul renal scade proporțional cu cel al creatininei și astfel timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit, determinând concentrații crescute de metformin în plasmă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu au fost efectuate studii la animale utilizând Janumet.

În studii cu durată de 16 săptămâni în care câinii au fost tratați fie cu metformin în monoterapie, fie cu o asociere dintre metformin și sitagliptin, nu a fost observată toxicitate suplimentară la utilizarea

asocierii. În aceste studii, valoarea la care nu s-a observat niciun efect (no-effect level - NOEL) a fost observat la valori ale expunerii la sitagliptin de aproximativ 6 ori expunerea umană și la metformin de aproximativ 2,5 ori expunerea umană.

Următoarele date reprezintă rezultate din studii efectuate individual cu sitagliptin sau metformin.

#### Sitagliptin

La valori ale expunerii sistemice de 58 ori mai mari decât valoarea de expunere la om au fost observate toxicitate renală și hepatică la șobolani, în timp ce, la valori de 19 ori mai mari decât valoarea de expunere la om, nu a fost detectat niciun efect. Anomalii ale incisivilor au fost observate la șobolani, la valori ale expunerii de 67 ori mai mari decât valoarea clinică de expunere; valoarea la care nu s-a observat niciun efect pentru această anomalie a fost de 58 ori mai mare, pe baza unui studiu la șobolani cu durată de 14 săptămâni. Nu se cunoaște relevanța acestor date pentru specia umană. La valori ale expunerii de aproximativ 23 ori mai mari decât valoarea clinică de expunere au fost observate la câini semne fizice tranzitorii asociate tratamentului, dintre care unele sugerează o toxicitate neurologică, cum sunt respirație cu gura deschisă, salivă, vărsături spumoase, albe, ataxie, tremurături, activitate redusă și/sau postură cifotică. În plus, la valori ale expunerii sistemice de aproximativ 23 ori mai mari decât valoarea de expunere la om a fost observată histologic o foarte ușoară până la ușoară degenerare a mușchilor scheletici. Valoarea la care nu s-a observat niciun efect pentru această anomalie a fost de 6 ori valoarea clinică de expunere.

În studiile preclinice, sitagliptinul nu a demonstrat efecte genotoxice. Sitagliptinul nu a fost carcinogen la șoarece. La șobolani s-a înregistrat, la valori ale expunerii sistemice de 58 ori mai mari decât valoarea de expunere la om, o incidență crescută a adenoamelor și carcinoamelor hepatice. Deoarece s-a demonstrat că hepatotoxicitatea s-a corelat cu inducerea neoplaziilor hepatice la șobolani, este probabil ca această incidență crescută a tumorilor hepatice la șobolani să fie secundară toxicității cronice hepatice la această doză mare. Datorită limitei mari de siguranță (nivel de 19 ori mai mare decât valoarea de expunere pentru care nu s-a observat această anomalie), aceste modificări neoplazice nu sunt considerate relevante pentru om.

La masculii și femelele de șobolani, la care sitagliptinul a fost administrat înainte de, și pe durata perioadei de împerechere, nu au fost observate reacții adverse asociate tratamentului asupra fertilității.

Într-un studiu de dezvoltare pre-/postnatală efectuat la șobolani, sitagliptinul nu a demonstrat reacții adverse.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au indicat, la valori ale expunerii sistemice mai mari de 29 ori față de valorile de expunere la om, o incidență ușor crescută a malformațiilor costale fetale (absența unor coaste, hipoplazie sau coaste ondulate) asociate tratamentului, la puii de șobolani. La iepuri a fost observată toxicitate maternă, la valori mai mari de 29 ori față de valorile de expunere la om. Datorită limitelor mari de siguranță, aceste rezultate nu sugerează existența unui risc relevant pentru reproducerea umană. Sitagliptinul este secretat în cantități considerabile în laptele femelelor de șobolani (raportul concentrațiilor în lapte/plasmă 4:1).

#### Metformin

Datele preclinice referitoare la metformin nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de evaluare a siguranței farmacologice, toxicității după doze repetate, genotoxicității, potențialului carcinogen și toxicității asupra funcției de reproducere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleul comprimatului  
celuloză microcristalină (E460)

povidonă K29/32 (E1201)  
laurilsulfat de sodiu  
stearilfumarat de sodiu

#### Filmul comprimatului

polivinil alcool  
macrogol 3350  
talc (E553b)  
dioxid de titan (E171)  
oxid roșu de fer (E172)  
oxid negru de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere opace (PVC/PE/PVDC și aluminiu).

Ambalaje cu 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 comprimate filmate, ambalaje multiple conținând 196 (2 ambalaje cu 98) și 168 (2 ambalaje cu 84) comprimate filmate. Ambalaje cu 50 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Olanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/455/001  
EU/1/08/455/002  
EU/1/08/455/003  
EU/1/08/455/004  
EU/1/08/455/005  
EU/1/08/455/006  
EU/1/08/455/007  
EU/1/08/455/015

EU/1/08/455/017  
EU/1/08/455/019  
EU/1/08/455/020

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 16 iulie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 martie 2013

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Janumet 50 mg/1000 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține fosfat de sitagliptin monohidrat echivalent cu sitagliptin 50 mg și clorhidrat de metformin 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat de culoare roșie, în formă de capsulă, marcat cu „577” pe una dintre fețe.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Pentru pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2:

Janumet este indicat ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic pentru îmbunătățirea controlului glicemic, la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptin și metformin.

Janumet este indicat în asociere cu o sulfoniluree (adică, terapie triplă) ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și o sulfoniluree.

Janumet este indicat sub formă de terapie triplă, în asociere cu un agonist al receptorilor gama activați de proliferatorul peroxizomilor (PPAR $\gamma$ ) (adică, o tiazolidindionă) ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR $\gamma$ .

Janumet este indicat, de asemenea, sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (adică, terapie triplă), ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienți la care doza stabilă de insulină și metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza tratamentului antihyperglicemic cu Janumet trebuie individualizată în funcție de regimul actual al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.

#### ***Adulți cu funcție renală normală (RFG $\geq$ 90 ml/minut)***

#### Pentru pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie

Pentru pacienți care nu sunt controlați adecvat cu metformin în monoterapie, doza inițială uzuală trebuie să asigure sitagliptin administrat sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 100 mg) la care se adaugă doza de metformin administrată deja.

Pentru pacienți la care se înlocuiește administrarea în asociere de sitagliptin și metformin  
Pentru pacienți la care se înlocuiește administrarea în asociere de sitagliptin și metformin, administrarea Janumet trebuie inițiată la dozele de sitagliptin și metformin administrate deja.

Pentru pacienți controlați inadecvat cu terapia dublă cu doza maximă tolerată de metformin și o sulfoniluree

Doza trebuie să asigure sitagliptin administrat sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 100 mg) și o doză de metformin similară dozei administrate deja. În cazul în care Janumet este administrat în asociere cu o sulfoniluree, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

Pentru pacienți controlați inadecvat cu terapia dublă cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR $\gamma$

Doza trebuie să asigure sitagliptin administrat sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 100 mg) și o doză de metformin similară dozei administrate deja.

Pentru pacienți controlați inadecvat cu terapia dublă cu insulină și doza maximă tolerată de metformin

Doza trebuie să asigure sitagliptin administrat sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 100 mg) și o doză de metformin similară dozei administrate deja. În cazul în care Janumet este administrat în asociere cu insulină, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de insulină, pentru a diminua riscul hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

Pentru diferitele doze de metformin, Janumet este disponibil în concentrații ale sitagliptinului de 50 mg și clorhidrat de metformin 850 mg sau clorhidrat de metformin 1000 mg.

Toți pacienții trebuie să-și continue dieta recomandată cu o distribuție adecvată a ingestiei de carbohidrați pe parcursul zilei.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară [RFG]  $\geq$  60 ml/minut). RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformin să fie împărțită în 2-3 prize pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformin la pacienții cu RFG  $<$  60 ml/minut, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Janumet, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.



| <u>RFG ml/minut</u> | <u>Metformin</u>  | <u>Sitagliptin</u>                         |
|---------------------|---|--|
| 60-89               | <i>Doza zilnică maximă este de 3000 mg. Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.</i> | <i>Doza zilnică maximă este de 100 mg.</i> |
| 45-59               | <i>Doza zilnică maximă este de 2000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.</i>                            | <i>Doza zilnică maximă este de 100 mg.</i> |
| 30-44               | <i>Doza zilnică maximă este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.</i>                            | <i>Doza zilnică maximă este de 50 mg.</i>  |
| < 30                | <i>Metformin este contraindicat.</i>  | <i>Doza zilnică maximă este de 25 mg.</i>  |

#### *Insuficiență hepatică*

Janumet nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

#### *Vârstnici*

Deoarece metforminul și sitagliptinul sunt excretați prin rinichi, Janumet trebuie utilizat cu precauție la vârstnici. Este necesară monitorizarea funcției renale pentru a ajuta la prevenirea acidozei lactice asociate cu metformin, în special la vârstnici (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Janumet nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani din cauza dovezilor insuficiente cu privire la eficacitate. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2. Janumet nu a fost studiat la pacienți copii cu vârsta sub 10 ani.

#### Mod de administrare

Janumet trebuie administrat de două ori pe zi în timpul meselor pentru a reduce reacțiile adverse gastro-intestinale asociate metforminului.

### **4.3 Contraindicații**

Janumet este contraindicat la pacienți cu:

- hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi pct. 4.4 și 4.8);
- orice tip de acidoză metabolică acută (cum sunt acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- precomă diabetică;
- insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut) (vezi pct. 4.4);
- condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, cum sunt:
  - deshidratare,
  - infecție severă,
  - șoc,
  - administrare intravasculară de substanțe de contrast iodate (vezi pct. 4.4);
- boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum este:
  - insuficiență cardiacă sau respiratorie,
  - infarct miocardic recent,
  - șoc;
- insuficiență hepatică;
- intoxicație alcoolică acută, alcoolism;
- alăptare.

## 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

### Generale

Janumet nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și nu trebuie utilizat pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

### Pancreatita acută

Utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Remisiunea pancreatitei a fost observată după întreruperea administrării de sitagliptin (cu sau fără tratament de susținere), dar foarte rar au fost raportate cazuri de pancreatită hemoragică sau necrotică și/sau deces. Dacă se suspectează pancreatita, Janumet și alte medicamente potențial suspecte trebuie întrerupte; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Janumet nu trebuie reluat. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

### Acidoză lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale sau de boală cardiorespiratorie sau de sepsis. Acumularea de metformin survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (vărsături severe, diaree, febră sau aport redus de lichide), administrarea metforminului trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (cum sunt antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformin. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul excesiv de alcool etilic, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În cazul apariției simptomelor suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea metforminului și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin ( $< 7,35$ ), creștere a concentrațiilor plasmatiche de lactat ( $> 5$  mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

### Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea (vezi pct. 4.2). Janumet este contraindicat la pacienții cu RFG  $< 30$  ml/minut și administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor cu potențialul de a altera funcția renală (vezi pct. 4.3).

### Hipoglicemie

Pacienții cărora li se administrează Janumet în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină pot prezenta risc de hipoglicemie. De aceea, poate fi necesară o scădere a dozei de sulfoniluree sau de insulină.

### Reacții de hipersensibilitate

După punerea pe piață, la pacienții tratați cu sitagliptin au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave. Aceste reacții includ anafilaxie, angioedem și afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson. Debutul acestor reacții a avut loc în primele 3 luni după inițierea tratamentului cu sitagliptin, unele raportări înregistrându-se după prima doză. În cazul în care este suspectată o reacție de hipersensibilitate, tratamentul cu Janumet trebuie întrerupt, trebuie analizate alte cauze posibile ale evenimentului și trebuie instituit un tratament alternativ pentru diabetul zaharat (vezi pct. 4.8).

### Pemfigoid bulos

După punerea pe piață, la pacienții cărora li s-au administrat inhibitori DPP-4 inclusiv sitagliptin, au existat raportări privind apariția pemfigoidului bulos. În cazul în care este suspectată apariția pemfigoidului bulos, administrarea Janumet trebuie întreruptă.

### Intervenție chirurgicală

Janumet trebuie întrerupt la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reluarea nutriției pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

### Administrarea unei substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară a unor substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformin și creșterea riscului de acidoză lactică. Janumet trebuie întrerupt înainte de procedura imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluat decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.3 și 4.5).

### Modificarea statusului clinic la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 controlat în prealabil

Un pacient cu diabet zaharat de tip 2 bine controlat în prealabil cu Janumet, care prezintă valori anormale ale testelor de laborator sau boală clinică (în special boală definită neclar și puțin) trebuie evaluat imediat pentru evidențierea cetoacidozei sau acidozei lactice. Evaluarea trebuie să includă valorile electroliților serici și cetonelor, glicemia și, dacă este indicat, valorile pH-ului sanguin, lactatului, piruvatului și metforminului. Dacă apare acidoza de orice formă, tratamentul trebuie oprit imediat și trebuie inițiate alte măsuri de corecție adecvate.

### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea asociată a unor doze multiple de sitagliptin (50 mg de două ori pe zi) și metformin (1000 mg de două ori pe zi) nu a modificat în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai sitagliptinului sau metforminului, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunea medicamentoasă de ordin farmacocinetic cu Janumet; cu toate acestea, astfel de studii au fost efectuate utilizând substanțele active individuale, sitagliptinul și metforminul.

### Utilizarea concomitentă nu este recomandată

#### Alcool

Intoxicația cu alcool etilic este asociată cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică.

#### Substanțe de contrast iodate

Janumet trebuie întrerupt înainte de procedura imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluat decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### Asocieri care necesită precauții pentru utilizare

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază (COX) II, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă.

La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformin, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Expunerea sistemică la metformin și riscul de acidoză lactică pot crește în urma utilizării concomitente de medicamente care interferează cu sistemele obișnuite de transport tubular renal implicate în eliminarea pe cale renală a metforminului (de exemplu, transportorul cationic organic de tip 2 - *organic cationic transporter-2* [OCT2]/inhibitori ai efluxului toxinelor și a mai multor medicamente - *multidrug and toxin extrusion* [MATE] cum sunt ranolazină, vandetanib, dolutegravir și cimetidină). Se recomandă evaluarea beneficiilor și a riscurilor la utilizarea concomitentă a acestor medicamente. În cazul administrării concomitente a acestor medicamente, trebuie luate în considerare monitorizarea atentă a valorilor glicemiei, ajustarea dozei în limitele dozelor recomandate și modificări ale tratamentului antidiabetic.

Glucocorticoizii (administrați pe cale sistemică și locală), beta<sub>2</sub> agoniștii și diureticele prezintă activitate hiperglicemică intrinsecă. Pacientul trebuie informat în acest sens, iar glicemia trebuie monitorizată mai frecvent, în special la începutul tratamentului cu astfel de medicamente. Dacă este necesar, doza de medicament antihiperglicemic trebuie ajustată pe parcursul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

Inhibitorii ECA pot reduce valorile glicemiei. Dacă este necesar, doza de medicament antihiperglicemic trebuie ajustată pe parcursul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

#### Efectele altor medicamente asupra sitagliptinului

Datele *in vitro* și cele clinice descrise mai jos sugerează că riscul pentru interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic, ca urmare a administrării asociate a altor medicamente, este mic.

Studiile *in vitro* au arătat că principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea limitată a sitagliptinului este CYP3A4, cu contribuția CYP2C8. La pacienții cu funcție renală normală, metabolizarea, inclusiv prin CYP3A4, joacă doar un rol mic în clearance-ul sitagliptinului. În insuficiența renală severă sau boală renală în stadiu terminal (BRST) metabolizarea poate juca un rol mai important în eliminarea sitagliptinului. Din acest motiv, este posibil ca inhibitorii puternici ai CYP3A4 (adică, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicină) să influențeze negativ farmacocinetica sitagliptinului la pacienții cu insuficiență renală severă sau BRST. Efectele inhibitorilor puternici ai CYP3A4 în insuficiența renală nu au fost evaluate în studii clinice.

Studiile *in vitro* privind transportul au arătat că sitagliptinul este un substrat al glicoproteinei p și al transportorului 3 al anionului organic (OAT3). Transportul de sitagliptin mediat de OAT3 a fost inhibat *in vitro* de către probenecid, deși riscul interacțiunilor clinic semnificative este considerat a fi mic. Administrarea concomitentă de inhibitori OAT3 nu a fost evaluată *in vivo*.

*Ciclosporină*: A fost efectuat un studiu clinic pentru evaluarea efectului ciclosporinei, un inhibitor puternic al glicoproteinei p, asupra farmacocineticii sitagliptinului. Administrarea unei doze orale unice de 100 mg sitagliptin concomitent cu o doză orală unică de 600 mg ciclosporină a crescut ASC și C<sub>max</sub> ale sitagliptinului cu aproximativ 29 %, respectiv cu aproximativ 68 %. Aceste modificări ale farmacocineticii sitagliptinului nu au fost considerate semnificative clinic. Clearance-ul renal al sitagliptinului nu s-a modificat în mod semnificativ. Prin urmare, nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative cu alți inhibitori ai glicoproteinei p.

#### Efectele sitagliptinului asupra altor medicamente

*Digoxină*: Sitagliptinul a avut un efect mic asupra concentrațiilor plasmatice de digoxină. După administrarea zilnică a 0,25 mg digoxină concomitent cu 100 mg sitagliptin, timp de 10 zile, ASC plasmatic al digoxinei a crescut în medie cu 11 %, iar C<sub>max</sub> plasmatică a crescut în medie cu 18 %. Nu se recomandă ajustarea dozei de digoxină. Cu toate acestea, pacienții cu risc de toxicitate digoxinică trebuie monitorizați atunci când sitagliptinul și digoxina sunt administrate concomitent.

Datele sugerează că *in vitro*, sitagliptinul nu inhibă, nici nu induce izoenzimele CYP450. În studii clinice, sitagliptinul nu a influențat semnificativ farmacocinetica metforminului, gliburidei, simvastatinei, rosiglitazonei, warfarinei sau a contraceptivelor orale, furnizând dovezi *in vivo* ale unei capacități reduse de interacțiune cu substraturi ale CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 și transportorului cationic organic (*organic cationic transporter* - OCT). Sitagliptinul poate fi un inhibitor ușor al glicoproteinei p *in vivo*.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea sitagliptinului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari de sitagliptin (vezi pct. 5.3).

Un număr limitat de date sugerează că utilizarea metforminului la femei gravide nu se asociază cu un risc crescut de malformații congenitale. Studiile cu metformin efectuate la animale nu indică efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrionare sau fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi, de asemenea, pct. 5.3).

Janumet nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Dacă o pacientă dorește să rămână gravidă sau în cazul apariției unei sarcini, tratamentul trebuie întrerupt și pacientul trecut pe tratamentul cu insulină cât mai repede posibil.

##### Alăptarea

Nu au fost efectuate studii utilizând asocierea substanțelor active din acest medicament la animale care alăptează. În studii efectuate cu substanțele active individuale, atât sitagliptinul cât și metforminul sunt excretate în laptele șobolanilor care alăptează. Metforminul este excretat în cantități mici în laptele uman. Nu se cunoaște dacă sitagliptinul este excretat în laptele uman. Prin urmare, Janumet nu trebuie utilizat la femei care alăptează (vezi pct. 4.3).

##### Fertilitatea

Datele la animale nu sugerează un efect al tratamentului cu sitagliptin asupra fertilității masculine și feminine. Nu există date disponibile la om.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Janumet nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje, trebuie avut în vedere faptul că la administrarea sitagliptinului au fost raportate amețeală și somnolență.

În plus, la utilizarea Janumet în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, pacienții trebuie atenționați asupra riscului de hipoglicemie.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Janumet comprimate, cu toate acestea a fost demonstrată bioechivalența Janumet cu sitagliptinul și metforminul administrate concomitent (vezi pct. 5.2). Au fost raportate reacții adverse grave, incluzând pancreatită și reacții de hipersensibilitate. Hipoglicemia a fost raportată la administrarea în asociere cu sulfoniluree (13,8 %) și insulină (10,9 %).

##### Sitagliptin și metformin

###### *Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel*

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos (Tabelul 1) utilizând terminologia MedDRA pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare

( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabel 1: Frecvența reacțiilor adverse observată în cadrul studiilor clinice controlate cu placebo și în experiența după punerea pe piață pentru sitagliptin și metformin în monoterapie**

| Reacție adversă   | Frecvența reacției adverse |
|---|----------------------------|
| <b>Tulburări hematologice și limfatice</b>  |                            |
| trombocitopenie   | Rare                       |
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>  |                            |
| reacții de hipersensibilitate, incluzând răspunsuri anafilactice <sup>*,†</sup>   | Frecvență necunoscută      |
| <b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>  |                            |
| hipoglicemie <sup>†</sup>   | Frecvente                  |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>  |                            |
| somnolență  | Mai puțin frecvente        |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>                           |                            |
| boală pulmonară interstițială <sup>*</sup>  | Frecvență necunoscută      |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>   |                            |
| diaree  | Mai puțin frecvente        |
| greață  | Frecvente                  |
| flatulență  | Frecvente                  |
| constipație   | Mai puțin frecvente        |
| durere la nivelul abdomenului superior  | Mai puțin frecvente        |
| vărsături   | Frecvente                  |
| pancreatită acută <sup>*,†,‡</sup>  | Frecvență necunoscută      |
| pancreatită hemoragică și necrotică letală și non letală <sup>*,†</sup>           | Frecvență necunoscută      |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>                             |                            |
| prurit <sup>*</sup>   | Mai puțin frecvente        |
| angioedem <sup>*,†</sup>  | Frecvență necunoscută      |
| erupție cutanată tranzitorie <sup>*,†</sup>                                       | Frecvență necunoscută      |
| urticarie <sup>*,†</sup>  | Frecvență necunoscută      |
| vasculită cutanată <sup>*,†</sup>   | Frecvență necunoscută      |
| afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson <sup>*,†</sup> | Frecvență necunoscută      |
| pemfigoid bulos <sup>*</sup>  | Frecvență necunoscută      |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>                   |                            |
| artralgie <sup>*</sup>  | Frecvență necunoscută      |
| mialgie <sup>*</sup>  | Frecvență necunoscută      |
| durere la nivelul extremităților <sup>*</sup>                                     | Frecvență necunoscută      |
| dorsalgie <sup>*</sup>  | Frecvență necunoscută      |
| artropatie <sup>*</sup>   | Frecvență necunoscută      |

| Reacție adversă                               | Frecvența reacției adverse |
|---|----------------------------|
| <b>Tulburări hematologice și limfatice</b>    |                            |
| trombocitopenie                               | Rare                       |
| <b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b> |                            |
| insuficiență renală*                          | Frecvență necunoscută      |
| insuficiență renală acută*                    | Frecvență necunoscută      |

\*Reacțiile adverse au fost observate prin supravegherea după punerea pe piață.

†Vezi pct. 4.4.

‡ Vezi mai jos studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Unele reacții adverse au fost observate mai frecvent în studiile privind utilizarea în asociere a sitagliptin și metformin cu alte medicamente antidiabetice decât în studiile privind utilizarea de sitagliptin și metformin în monoterapie. Acestea au inclus hipoglicemie (frecvența de apariție: foarte frecvente la asocierea cu sulfoniluree sau insulină), constipație (frecvente la asocierea cu sulfoniluree), edem periferic (frecvente la asocierea cu pioglitazonă) și cefalee și xerostomie (mai puțin frecvente la asocierea cu insulină).

#### *Sitagliptin*

În studiile de monoterapie cu sitagliptin 100 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu placebo, reacțiile adverse raportate au fost cefalee, hipoglicemie, constipație și amețeli.

La acești pacienți, evenimentele adverse raportate indiferent de relația de cauzalitate cu medicamentul, care au apărut în proporție de cel puțin 5 %, au inclus infecții ale tractului respirator superior și nazofaringite. În plus, osteoartrita și durerea la nivelul extremităților au fost raportate mai puțin frecvent (> 0,5 % mai mult printre utilizatorii de sitagliptin față de cei din grupul de control).

#### *Metformin*

Au fost raportate foarte frecvent simptome gastro-intestinale atât în studiile clinice cât și în utilizarea după punerea pe piață a metformin. Simptome gastro-intestinale cum sunt greața, vărsăturile, diareea, durerea la nivelul abdomenului și pierderea apetitului alimentar apar mai frecvent la începerea tratamentului și dispar spontan în cele mai multe cazuri. Reacțiile adverse suplimentare asociate cu metformin includ gust metalic (frecvente); acidoză lactică, tulburări ale funcției hepatice, hepatită, urticarie, eritem și prurit (foarte rare). Tratamentul pe termen lung cu metformin a fost asociat cu diminuarea absorbției vitaminei B12 care poate determina foarte rar un deficit de vitamina B12 semnificativ clinic (de exemplu anemie megaloblastică). Categoriile de frecvență se bazează pe informații din Rezumatul Caracteristicilor Produsului disponibil în Uniunea Europeană (UE) pentru metformin.

#### Copii și adolescenți

În studiile clinice cu Janumet la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani cu diabet zaharat de tip 2, profilul reacțiilor adverse a fost, în general, comparabil cu cel observat la adulți. La pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat sau nu tratament de fond cu insulină, administrarea sitagliptinului a fost asociată cu un risc crescut de hipoglicemie.

#### *Studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară*

Studiul care evaluează efectele cardiovasculare în urma administrării sitagliptin (TECOS) a inclus 7332 pacienți cărora li s-a administrat sitagliptin, 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a RFCe a fost  $\geq 30$  și  $< 50$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>), și 7339 pacienți tratați cu placebo din populația în intenție de tratament. Ambele tratamente au fost adăugate la schema terapeutică obișnuită care urmărește standardele regionale pentru valorile HbA<sub>1c</sub> și factorii de risc CV. Incidența globală a evenimentelor adverse grave la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin a fost similară cu cea în cazul pacienților care au utilizat placebo.

În populația în intenție de tratament, printre pacienții care utilizau insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 2,7% la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin și 2,5% la pacienții cărora li s-a administrat placebo; printre pacienții care nu au utilizat

insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 1% la pacienții tratați cu sitagliptin și 0,7% la pacienții tratați cu placebo. Incidența evenimentelor confirmate de apariție a pancreatitei a fost de 0,3% la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin și 0,2% la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

În studii clinice controlate, cu subiecți sănătoși, au fost administrate doze unice de până la 800 mg sitagliptin. Într-unul dintre studii au fost observate, la o doză de 800 mg sitagliptin, creșteri minime ale QTc, care nu au fost considerate relevante clinic. În studiile clinice nu există experiență cu doze mai mari de 800 mg. În studii clinice de Fază 1 cu doze multiple, la administrarea sitagliptinului în doze de până la 600 mg pe zi pentru perioade de până la 10 zile și 400 mg pe zi pentru perioade de până la 28 zile nu au fost observate reacții adverse clinice având legătură cu doza.

Un supradozaj mare cu metformin (sau riscurile coexistente de acidoză lactică) poate determina acidoză lactică, care reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital. Metoda cea mai eficientă de eliminare a lactatului și a metforminului este hemodializa.

În studii clinice, într-o ședință de 3- până la 4 ore de hemodializă a fost îndepărtată aproximativ 13,5 % din doză. Dacă este cazul, trebuie avută în vedere hemodializa prelungită. Nu se cunoaște dacă sitagliptinul este dializabil prin dializă peritoneală.

În cazul supradozajului, este rezonabilă aplicarea măsurilor obișnuite de susținere, de exemplu îndepărtarea substanței neabsorbite din tractul gastro-intestinal, monitorizare clinică (inclusiv efectuarea unei electrocardiogramme) și, dacă este necesar, instituirea tratamentului de susținere a funcțiilor vitale.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, combinații de medicamente antidiabetice orale, codul ATC: A10BD07.

Janumet asociază două medicamente antihyperglicemice cu mecanisme de acțiune complementare, pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: fosfat de sitagliptin, un inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) și clorhidratul de metformin, un membru al clasei biguanidelor.

#### Sitagliptin

##### *Mecanism de acțiune*

Fosfat de sitagliptin este un inhibitor puternic și înalt selectiv al enzimei dipeptidil peptidază 4 (DPP-4), activ pe cale orală, utilizat în tratamentul diabetului zaharat de tip 2. Inhibitorii DPP-4 reprezintă o clasă de medicamente care acționează sub formă de hormoni incretinici. Prin inhibarea enzimei DPP-4, sitagliptinul crește valorile a doi hormoni incretinici activi cunoscuți, peptidul 1 glucagon-like (PGL-1) și polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză (IG). Acești hormoni fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Când concentrațiile glucozei în sânge sunt normale sau crescute, PGL-1 și IIG cresc sinteza și eliberarea insulinei din celulele beta pancreatice. PGL-1 reduce, de asemenea, secreția de glucagon din celulele



alfa pancreatice, determinând diminuarea producției hepatice de glucoză. Atunci când valorile glucozei în sânge sunt mici, nu este stimulată eliberarea de insulină și nu este inhibată secreția de glucagon. Sitagliptinul este un inhibitor puternic și înalt selectiv al enzimei DPP-4, iar la concentrații terapeutice nu inhibă enzimele înrudite DPP-8 sau DPP-9. În ceea ce privește structura chimică și acțiunea farmacologică, sitagliptinul diferă de analogii de PGL-1, insulină, sulfoniluree sau meglitinide, biguanide, agoniști de receptor gamma activat de proliferare a peroxizomilor (PPAR $\gamma$ ), inhibitori ai alfa-glucozidazei și analogi amilin.

Într-un studiu cu durata de două zile efectuat la subiecți sănătoși, sitagliptin administrat în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1, în timp ce metforminul administrat în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1 și ale PGL-1 total în proporții similare. Administrarea asociată de sitagliptin și metformin a avut un efect aditiv asupra concentrațiilor formei active de PGL-1. Sitagliptinul, dar nu și metforminul, a crescut concentrațiile formei active de PIG.

#### *Eficacitate și siguranță clinică*

În general, sitagliptinul a îmbunătățit controlul glicemic când a fost utilizat sub formă de monoterapie sau sub forma unui tratament asociat la pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 2.

În studii clinice, sitagliptinul administrat în monoterapie a îmbunătățit controlul glicemic, asociindu-se cu reducerea semnificativă a valorilor hemoglobinei A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) și a valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar și postprandial. Reducerea valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar (glicemie à jeun - GJ) a fost observată la 3 săptămâni, primul moment în timp la care GJ a fost măsurată. Incidența hipoglicemiei observată la pacienții tratați cu sitagliptin a fost similară cu cea observată pentru placebo. În cursul tratamentului cu sitagliptin, greutatea corporală nu a crescut față de cea inițială. S-a observat îmbunătățirea markerilor surogat ai funcției celulelor beta, inclusiv HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$  – Modelul  $\beta$  de evaluare a homeostaziei), raportul proinsulină-insulină și parametrii de responsivitate ai celulelor beta, din cadrul testului de toleranță la glucoză cu determinări frecvente.

#### Studii clinice cu sitagliptin în asociere cu metformin

Într-un studiu clinic cu durata de 24 săptămâni, controlat cu placebo, conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinului 100 mg o dată pe zi, adăugat la tratamentul neîntrerupt cu metformin, sitagliptinul a determinat îmbunătățiri semnificative ale valorilor parametrilor glicemici, în comparație cu placebo. Modificarea greutății corporale față de momentul inițial a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptin comparativ cu placebo. În acest studiu clinic, incidența hipoglicemiei raportate a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptin, comparativ cu placebo.

Într-un studiu clinic cu design factorial cu durata de 24 săptămâni, controlat cu placebo, administrarea inițială de sitagliptin 50 mg de două ori pe zi în asociere cu metformin (500 mg sau 1000 mg de două ori pe zi) a determinat îmbunătățiri semnificative ale valorilor parametrilor glicemici, comparativ cu fiecare administrare a acestora în monoterapie. Scăderea greutății corporale în cazul administrării sitagliptinului în asociere cu metformin a fost similară cu cea observată la administrarea metforminului în monoterapie sau la administrarea placebo; la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin în monoterapie nu s-a înregistrat nicio modificare față de valoarea inițială. Incidența hipoglicemiei în cadrul grupurilor de tratament a fost similară.

#### Studiu clinic cu sitagliptin în asociere cu metformin și o sulfoniluree

Un studiu clinic cu durata de 24 săptămâni, controlat cu placebo, a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinului (100 mg o dată pe zi) adăugat la glimepiridă (în monoterapie sau în asociere cu metformin). Adăugarea sitagliptinului la glimepiridă și metformin a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Pacienții tratați cu sitagliptin au prezentat o creștere modestă a greutății corporale (+1,1 kg), comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo.

### Studiu clinic cu sitagliptin în asociere cu metformin și un agonist PPAR $\gamma$

Un studiu clinic cu durata de 26 săptămâni controlat cu placebo a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinului (100 mg o dată pe zi) adăugat la asocierea dintre pioglitazonă și metformin. Adăugarea sitagliptinului la pioglitazonă și metformin a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Modificarea greutății corporale față de valoarea inițială a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptin comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. Incidența hipoglicemiei a fost, de asemenea, similară la pacienții tratați cu sitagliptin sau cu placebo.

### Studiu clinic cu sitagliptin în asociere cu metformin și insulină

Un studiu clinic cu durata de 24 săptămâni controlat cu placebo a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinului (100 mg o dată pe zi) adăugat la insulină (la o doză stabilă pentru cel puțin 10 săptămâni) cu sau fără metformin (cel puțin 1500 mg). La pacienți utilizând insulină premixată, doza zilnică medie a fost de 70,9 U pe zi. La pacienți utilizând insulină non-premixată (cu durată de acțiune intermediară/lungă), doza zilnică medie a fost de 44,3 U pe zi. Datele de la 73 % dintre pacienți cărora li s-a administrat metformin sunt prezentate în Tabelul 2. Adăugarea sitagliptinului la insulină a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Nu a existat nicio modificare semnificativă a greutății corporale față de valoarea inițială în niciunul dintre grupuri.

**Tabel 2: Rezultatele HbA<sub>1c</sub> în studii clinice controlate cu placebo, cu administrarea tratamentului asociat dintre sitagliptin și metformin\***

| Studiu  | Valoarea medie inițială HbA <sub>1c</sub> (%) | Modificarea medie față de momentul inițial a HbA <sub>1c</sub> (%) | Modificarea medie cu corecție placebo a HbA <sub>1c</sub> (%) (ÎI 95 %) |
|---|---|--|---|
| Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la tratament neîntrerupt cu metformin <sup>  </sup> (N=453)               | 8,0   | -0,7 <sup>†</sup>  | -0,7 <sup>†,‡</sup><br>(-0,8; -0,5)                                     |
| Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la tratament neîntrerupt cu glimepiridă + metformin <sup>  </sup> (N=115) | 8,3   | -0,6 <sup>†</sup>  | -0,9 <sup>†,‡</sup><br>(-1,1; -0,7)                                     |
| Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapie neîntreruptă cu pioglitazonă+ metformin <sup>  </sup> (N=152)  | 8,8   | -1,2 <sup>†</sup>  | -0,7 <sup>†,‡</sup><br>(-1,0; -0,5)                                     |
| Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapie neîntreruptă cu insulină + metformin <sup>  </sup> (N=223)     | 8,7   | -0,7 <sup>§</sup>  | -0,5 <sup>§,‡</sup><br>(-0,7; -0,4)                                     |

| Studiu  | Valoarea medie inițială HbA <sub>1c</sub> (%) | Modificarea medie față de momentul inițial a HbA <sub>1c</sub> (%) | Modificarea medie cu corecție placebo a HbA <sub>1c</sub> (%) (ÎI 95 %) |
|---|---|--|---|
| Tratament inițial (de două ori pe zi) <sup>  </sup> :<br>sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg<br>(N=183)  | 8,8   | -1,4 <sup>†</sup>  | -1,6 <sup>†,‡</sup><br>(-1,8; -1,3)                                     |
| Tratament inițial (de două ori pe zi) <sup>  </sup> :<br>sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg<br>(N=178) | 8,8   | -1,9 <sup>†</sup>  | -2,1 <sup>†,‡</sup><br>(-2,3; -1,8)                                     |

\* Toți pacienții din populația tratată (o analiză intenție-de-tratament).

<sup>†</sup> Media celor mai mici pătrate ajustată pentru statusul anterior tratamentului antihiperglicemic și valorii inițiale.

<sup>‡</sup> p<0,001 comparativ cu placebo sau cu tratamentul placebo + asociere.

<sup>||</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) la săptămâna 24.

<sup>¶</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) la săptămâna 26.

<sup>§</sup> Media celor mai mici pătrate ajustată pentru utilizarea insulinei la Vizita 1 (premixată față de non-premixată [cu durată de acțiune intermediară sau lungă]) și valoarea inițială.

Într-un studiu clinic cu durata de 52 săptămâni, care a comparat eficacitatea și siguranța adăugării sitagliptinului 100 mg administrat o dată pe zi sau glipizidei (o sulfoniluree) la pacienții cu control glicemic inadecvat prin monoterapia cu metformin, sitagliptinul a fost similar glipizidei în ceea ce privește reducerea HbA<sub>1c</sub> (-0,7 % modificare medie față de momentul inițial la săptămâna 52, cu HbA<sub>1c</sub> la momentul inițial de aproximativ 7,5 % în ambele grupuri). Doza medie de glipizidă utilizată în grupul comparator a fost de 10 mg pe zi cu aproximativ 40 % dintre pacienți necesitând o doză de glipizidă ≤ 5 mg pe zi de-a lungul studiului. Cu toate acestea, mai mulți pacienți din grupul tratat cu sitagliptin au întrerupt tratamentul datorită lipsei eficacității față de grupul tratat cu glipizidă. Pacienții care au fost tratați cu sitagliptin au prezentat o reducere medie semnificativă a greutateii corporale față de valoarea inițială (-1,5 kg), comparativ cu o creștere semnificativă în greutate a pacienților cărora li s-a administrat glipizidă (+1,1 kg). În acest studiu, raportul proinsulină/insulină, un marker al eficienței sintezei și eliberării insulinei, a fost îmbunătățit cu sitagliptin și deteriorat în tratamentul cu glipizidă. Incidența hipoglicemiei în grupul tratat cu sitagliptin (4,9 %) a fost semnificativ mai mică decât în grupul tratat cu glipizidă (32,0 %).

Un studiu clinic controlat cu placebo cu durata de 24 săptămâni, care a inclus 660 de pacienți, a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța economisirii insulinei în cazul administrării de sitagliptin (100 mg o dată pe zi) împreună cu insulină glargin cu sau fără metformin (cel puțin 1500 mg) în timpul intensificării tratamentului cu insulină. În rândul pacienților care luau metformin, valoarea inițială a HbA<sub>1c</sub> a fost 8,70% și valoarea inițială a dozei de insulină a fost 37 UI/zi. Pacienții au fost instruiți să-și determine doza de insulină glargin pe baza valorilor glicemiei din sângele capilar în condiții de repaus alimentar. În rândul pacienților care luau metformin, la săptămâna 24, creșterea dozei zilnice de insulină a fost de 19 UI/zi la pacienții tratați cu sitagliptin și de 24 UI/zi la pacienții tratați cu placebo. Reducerea valorii HbA<sub>1c</sub> la pacienții tratați cu sitagliptin, metformin și insulină a fost de -1,35%, comparativ cu -0,90% la pacienții tratați cu placebo, metformin și insulină, o diferență de -0,45% [ÎI 95%: -0,62, -0,29]. Incidența hipoglicemiei a fost de 24,9% la pacienții tratați cu sitagliptin, metformin și insulină și 37,8% la pacienții tratați cu placebo, metformin și insulină. Diferența s-a datorat în principal unui procent mai mare al pacienților din grupul placebo care au experimentat 3 sau mai multe episoade de hipoglicemie (9,1 comparativ cu 19,8 %). Nu a existat nicio diferență privind incidența hipoglicemiei severe.

### Metformin

#### *Mecanism de acțiune*

Metforminul este o biguanidă cu efecte antihiperglicemice, reducând atât valorile glucozei plasmatice bazale, cât și postprandiale. Acesta nu stimulează secreția de insulină și, prin urmare, nu produce hipoglicemie.

Metforminul poate acționa prin trei mecanisme:

- prin diminuarea producției de glucoză hepatică prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei
- în mușchi, prin creșterea moderată a sensibilității la insulină, îmbunătățind captarea și utilizarea glucozei la nivel periferic
- prin întârzierea absorbției glucozei la nivel intestinal.

Metforminul stimulează sinteza intracelulară de glicogen, acționând asupra glicogen-sintetazei.

Metforminul crește capacitatea de transport a anumitor tipuri de transportori membranari ai glucozei (GLUT-1 și GLUT-4).

#### *Eficacitate și siguranță clinică*

La om, independent de acțiunea sa asupra glicemiei, metforminul are efecte favorabile asupra metabolismului lipidelor. Acest efect a fost observat la doze terapeutice în studii clinice controlate, pe termen mediu sau lung: metforminul scade valorile colesterolului total, LDL colesterolului și trigliceridelor.

Studiul randomizat prospectiv (UKPDS) a stabilit beneficiile pe termen lung ale controlului intensiv al glucozei sanguine în diabetul zaharat de tip 2. Analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali tratați cu metformin, după eșecul utilizării exclusive a regimului alimentar, a indicat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut pentru orice complicație asociată diabetului zaharat, în grupul tratat cu metformin (29,8 evenimente/1000 pacient-ani), comparativ cu utilizarea exclusivă a regimului alimentar (43,3 evenimente/1000 pacient-ani),  $p=0,0023$ , și comparativ cu grupurile combinate tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie (40,1 evenimente/1000 pacient-ani),  $p=0,0034$
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate asociată diabetului zaharat: metformin 7,5 evenimente/1000 pacient-ani, utilizarea exclusivă a regimului alimentar 12,7 evenimente/1000 pacient-ani,  $p=0,017$
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate generală: metformin 13,5 evenimente/1000 pacient-ani, comparativ cu utilizarea exclusivă a regimului alimentar 20,6 evenimente/1000 pacient-ani, ( $p=0,011$ ), și comparativ cu grupurile combinate tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie 18,9 evenimente/1000 pacient-ani ( $p=0,021$ )
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1000 pacient-ani, utilizarea exclusivă a regimului alimentar 18 evenimente/1000 pacient-ani, ( $p=0,01$ ).

TECOS a fost un studiu randomizat care a inclus 14671 pacienți din populația în intenție de tratament cu o valoare a  $HbA_{1c} \geq 6,5$  până la 8% cu boală CV confirmată care au utilizat sitagliptin (7332) 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a RFCe a fost  $\geq 30$  și  $< 50$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) sau placebo (7339) adăugate la schema terapeutică obișnuită care urmărește standardele regionale pentru valorile  $HbA_{1c}$  și factorii de risc CV. Pacienții cu o valoare a RFCe  $< 30$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup> nu au fost incluși în studiu. Populația de studiu a cuprins 2004 pacienți cu vârsta  $\geq 75$  ani și 3324 pacienți cu insuficiență renală (RFCe  $< 60$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>).

Pe parcursul studiului, diferența globală medie estimată a valorii  $HbA_{1c}$  între grupurile care au utilizat sitagliptin și placebo a fost de 0,29% (0,01), 95% ÎI (-0,32, -0,27);  $p < 0,001$ .

Criteriul final principal de evaluare cardiovasculară a fost o asociere a primei apariții de deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru angină instabilă. Criteriile finale secundare de evaluare cardiovasculară au inclus prima apariție de deces cardiovascular, infarct miocardic neletal sau accident vascular cerebral neletal; prima apariție a componentelor individuale ale obiectivului primar compus; mortalitatea determinată de toate cauzele; internări în spital pentru insuficiența cardiacă congestivă.

După o perioadă mediană de urmărire de 3 ani, atunci când a fost adăugată la schema terapeutică obișnuită, sitagliptinul, nu a crescut riscul de evenimente adverse cardiovasculare majore sau riscul de

spitalizare pentru insuficiența cardiacă comparativ cu schema terapeutică obișnuită fără sitagliptin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (Tabelul 3).

**Tabelul 3: Ratele de apariție a efectelor cardiovasculare compuse și efectele secundare cheie**

|   | Sitagliptin 100 mg |   | Placebo       |   | Indice de risc<br>(95 % Î) | valoarea-p <sup>†</sup> |
|---|--------------------|---|---------------|---|----------------------------|-------------------------|
|   | N (%)              | Rata incidenței<br>la<br>100 pacient-ani* | N<br>(%)      | Rata incidenței<br>la<br>100 pacient-ani* |                            |                         |
| <b>Analiza în populația în intenție de tratament</b>  |                    |   |               |   |                            |                         |
| <b>Număr de pacienți</b>  | 7332               |   | 7339          |   |                            |                         |
| <b>Criterii finale principale compuse</b><br>(deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal, sau spitalizare pentru angină instabilă) | 839<br>(11,4)      | 4,1                                       | 851<br>(11,6) | 4,2                                       | 0,98<br>(0,89–<br>1,08)    | <0,001                  |
| <b>Criterii finale secundare compuse</b><br>(deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, sau accident vascular cerebral neletal)                                       | 745<br>(10,2)      | 3,6                                       | 746<br>(10,2) | 3,6                                       | 0,99<br>(0,89–<br>1,10)    | <0,001                  |
| <b>Efecte secundare</b>   |                    |   |               |   |                            |                         |
| Deces cardiovascular  | 380<br>(5,2)       | 1,7                                       | 366<br>(5)    | 1,7                                       | 1,03<br>(0,89–<br>1,19)    | 0,711                   |
| Toate tipurile de infarct miocardic (letal și neletal)  | 300<br>(4,1)       | 1,4                                       | 316<br>(4,3)  | 1,5                                       | 0,95<br>(0,81–<br>1,11)    | 0,487                   |
| Toate tipurile de accident vascular cerebral (letal și neletal)   | 178<br>(2,4)       | 0,8                                       | 183<br>(2,5)  | 0,9                                       | 0,97<br>(0,79–<br>1,19)    | 0,760                   |
| Spitalizare pentru angină instabilă   | 116<br>(1,6)       | 0,5                                       | 129<br>(1,8)  | 0,6                                       | 0,90<br>(0,70–<br>1,16)    | 0,419                   |
| Deces din alte cauze  | 547<br>(7,5)       | 2,5                                       | 537<br>(7,3)  | 2,5                                       | 1,01<br>(0,90–<br>1,14)    | 0,875                   |
| Spitalizare pentru insuficiență cardiacă <sup>‡</sup>   | 228<br>(3,1)       | 1,1                                       | 229<br>(3,1)  | 1,1                                       | 1,00<br>(0,83–<br>1,20)    | 0,983                   |

\* Rata incidenței la 100 pacient-ani este calculată ca  $100 \times$  (numărul total de pacienți care prezintă  $\geq 1$  eveniment pe parcursul perioadei de expunere eligibile pe numărul total de pacient-ani de urmărire).

<sup>†</sup> Bazat pe modelul Cox stratificat în funcție de regiune. Pentru criteriile finale de evaluare compuse, valorile p corespund unui test de non-inferioritate care încearcă să demonstreze că indicele de risc este mai mic de 1,3. Pentru toate celelalte criterii finale de evaluare, valorile p corespund unui test al diferențelor privind indicii de risc.

<sup>‡</sup> Analiza spitalizării pentru insuficiență cardiacă a fost ajustată pentru pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă la momentul initial.

## Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Janumet la toate subgrupele de copii și adolescenți în diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Siguranța și eficacitatea adăugării sitagliptinului la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani cu diabet zaharat de tip 2 și control glicemic inadecvat prin administrarea de metformin cu sau fără insulină au fost evaluate în două studii pe parcursul a 54 săptămâni. Adăugarea sitagliptinului (administrat ca sitagliptin + metformin sau sitagliptin + metformin cu eliberare prelungită (XR)) a fost comparată cu adăugarea placebo la metformin sau metformin XR.

În timp ce superioritatea în ceea ce privește reducerea valorii HbA<sub>1c</sub> a fost demonstrată pentru sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR comparativ cu metformin, la săptămâna 20, în analiza cumulativă a acestor două studii, rezultatele din studiile individuale au fost inconsecvente. În plus, nu a fost observată o eficacitate mai mare pentru sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR comparativ cu metformin, la săptămâna 54. Prin urmare, Janumet nu trebuie utilizat la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani din cauza dovezilor insuficiente cu privire la eficacitate (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Janumet

Un studiu de bioechivalență efectuat la subiecți sănătoși a demonstrat că asocierea din comprimatele Janumet (sitagliptin/clorhidrat de metformin) este bioechivalentă cu administrarea asociată de fosfat de sitagliptin și clorhidrat de metformin sub formă de comprimate separate.

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale substanțelor active individuale din Janumet.

### Sitagliptin

#### *Absorbție*

După administrarea orală a unei doze de 100 mg la subiecți sănătoși, sitagliptinul a fost rapid absorbit, cu concentrațiile plasmatic maxime (valoarea mediană a T<sub>max</sub>) înregistrate la 1 până la 4 ore după administrarea dozei, ASC plasmatic mediu al sitagliptinului fiind de 8,52 μM•ora, iar C<sub>max</sub> fiind de 950 nM. Biodisponibilitatea absolută a sitagliptinului este de aproximativ 87 %. Deoarece administrarea concomitentă cu sitagliptin a unei mese bogate în lipide nu a avut niciun efect asupra parametrilor farmacocinetici, sitagliptinul poate fi administrat cu sau fără alimente.

ASC plasmatic al sitagliptinului a crescut proporțional cu doza. Relația de proporționalitate cu doza nu s-a stabilit pentru C<sub>max</sub> și C<sub>24ore</sub> (C<sub>max</sub> a crescut mai mult decât proporțional cu doza, iar C<sub>24ore</sub> a crescut mai puțin decât proporțional cu doza).

#### *Distribuție*

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă a unei doze unice de 100 mg sitagliptin la subiecți sănătoși, este de aproximativ 198 litri. Frațiunea de sitagliptin care se leagă în mod reversibil de proteinele plasmatic este mică (38 %).

#### *Metabolizare*

Sitagliptinul se elimină în principal nemodificat prin urină, iar metabolizarea este minoră. Aproximativ 79 % din doza de sitagliptin se elimină sub formă nemodificată prin urină.

După administrarea orală a unei doze de sitagliptin marcat cu [<sup>14</sup>C], aproximativ 16 % din radioactivitate a fost excretată ca metaboliți ai sitagliptinului. Au fost detectați șase metaboliți, în concentrații foarte mici, și nu este de așteptat ca aceștia să contribuie la activitatea inhibitorie a DPP-4

plasmatic manifestată de sitagliptin. Studiile *in vitro* au indicat faptul că principala enzimă responsabilă de metabolizarea limitată a sitagliptinului este CYP3A4, cu o contribuție a CYP2C8.

Datele *in vitro* au arătat că sitagliptinul nu este un inhibitor al izoenzimelor citocromului P, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 sau 2B6 și nu este un inductor al CYP3A4 sau CYP1A2.

#### *Eliminare*

După administrarea la subiecți sănătoși a unei doze orale de sitagliptin marcat cu [<sup>14</sup>C], aproximativ 100 % din radioactivitatea administrată a fost eliminată prin materiile fecale (13 %) sau urină (87 %), în interval de o săptămână de la administrarea dozei. T<sub>1/2</sub> aparent prin eliminare, după administrarea orală a unei doze de 100 mg sitagliptin, a fost de aproximativ 12,4 ore. Acumularea sitagliptinului după administrarea de doze repetate este minimă. Clearance-ul renal a fost de aproximativ 350 ml/minut.

Eliminarea sitagliptinului se produce, în principal, prin excreție renală și implică mecanismul de secreție tubulară activă. Sitagliptinul este un substrat al transportorului anionic organic uman 3 (human organic anion transporter-3 – hOAT-3), care ar putea fi implicat în eliminarea renală a sitagliptinului. Relevanța clinică a hOAT-3 în transportul sitagliptinului nu a fost încă stabilită. Sitagliptinul este, de asemenea, un substrat al glicoproteinei p, care ar putea fi implicată, de asemenea, în medierea eliminării renale a sitagliptinului. Cu toate acestea, ciclosporina, un inhibitor al glicoproteinei p, nu a redus clearance-ul renal al sitagliptinului. Sitagliptinul nu este un substrat pentru OCT2 sau OAT1 sau transportorii PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptinul nu a inhibat OAT3 (IC<sub>50</sub>=160 μM) sau transportul mediat de glicoproteina p (până la 250 μM), la concentrații plasmatiche terapeutice relevante. Într-un studiu clinic, sitagliptinul a avut un efect mic asupra concentrațiilor plasmatiche de digoxină indicând faptul că sitagliptinul poate fi un inhibitor slab al glicoproteinei p.

#### *Caracteristici la pacienți*

Parametrii farmacocinetici ai sitagliptinului la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au fost, în general, similari celor înregistrați la subiecții sănătoși.

#### *Insuficiență renală*

A fost efectuat un studiu deschis, cu doze unice, pentru evaluarea farmacocineticii unei doze reduse de sitagliptin (50 mg) la pacienți cu diverse grade de insuficiență renală cronică, comparativ cu subiecți normali, sănătoși din grupul de control. Studiul a inclus pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, dar și pacienți cu BRST care efectuează hemodializă. Suplimentar, efectele insuficienței renale asupra proprietăților farmacocinetice ale sitagliptinului la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (inclusiv cu BRST) au fost evaluate utilizând analize farmacocinetice populaționale.

Comparativ cu subiecții normali, sănătoși din grupul de control, la pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFG ≥ 60 până la < 90 ml/minut), ASC plasmatic al sitagliptinului a crescut de aproximativ 1,2 ori și respectiv, de 1,6 ori, la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG ≥ 45 până la < 60 ml/minut). Deoarece creșterile de această amploare nu sunt relevante clinic, la acești pacienți nu este necesară ajustarea dozei.

ASC plasmatic al sitagliptinului a crescut de aproximativ 2 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG ≥ 30 până la < 45 ml/minut), și de aproximativ 4 ori la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut), inclusiv la pacienții cu BRST care efectuează hemodializă. Sitagliptinul a fost îndepărtat în proporție redusă prin hemodializă (13,5 % într-o ședință de 3-până la 4 ore de hemodializă inițiată la 4 ore de la administrarea dozei).

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor Child-Pugh ≤ 9) nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptin. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă

(scor Child-Pugh > 9). Cu toate acestea, deoarece sitagliptinul se elimină, în principal, pe cale renală, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică severă să influențeze farmacocinetica sitagliptinului.

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. O analiză farmacocinetică populațională a datelor provenite din studii de fază I și II a indicat faptul că vârsta nu a avut un impact semnificativ clinic asupra farmacocineticii sitagliptinului. Subiecții vârstnici (cu vârsta de 65 până la 80 de ani) au prezentat concentrații plasmatice de sitagliptin cu aproximativ 19 % mai mari, comparativ cu subiecții mai tineri.

#### *Copii și adolescenți*

Farmacocinetica sitagliptinului (doză unică de 50 mg, 100 mg sau 200 mg) a fost investigată la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 până la 17 ani) cu diabet zaharat de tip 2. La această populație, valoarea ASC a sitagliptinului din plasmă, în funcție de doză, a fost cu aproximativ 18 % mai mică, comparativ cu cea a pacienților adulți cu diabet zaharat de tip 2, pentru o doză de 100 mg. Nu au fost efectuate studii cu sitagliptin la pacienți copii cu vârsta < 10 ani.

#### *Alte caracteristici ale pacienților*

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex, rasă sau indice de masă corporală (IMC). Aceste caracteristici nu au avut un impact semnificativ clinic asupra farmacocineticii sitagliptinului, pe baza unei analize globale a datelor farmacocinetice provenite din studii de fază I și a unei analize farmacocinetice populaționale a datelor provenite din studii de fază I și II.

### Metformin

#### *Absorbție*

După administrarea orală a unei doze de metformin,  $T_{max}$  este atins în 2,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat de 500 mg metformin este de aproximativ 50-60 % la subiecții sănătoși. După administrarea orală a unei doze, fracțiunea neabsorbită regăsită în materiile fecale a fost de 20-30 %.

După administrarea orală, absorbția metforminului este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metforminului nu este liniară. La dozele obișnuite de metformin și la schemele obișnuite de administrare a dozelor, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 24-48 ore și sunt, în general, mai mici de 1  $\mu\text{g/ml}$ . În studii clinice controlate, valorile plasmatice maxime ale metforminului ( $C_{max}$ ) nu au depășit 5  $\mu\text{g/ml}$ , chiar și la doze maxime.

Alimentele întârzie ușor și scad gradul absorbției metforminului. După administrarea unei doze de 850 mg, s-a observat o reducere cu 40 % a concentrației plasmatice maxime, o reducere cu 25 % a ASC și o prelungire cu 35 minute a timpului de atingere a concentrației plasmatice maxime. Relevanța clinică a acestei reduceri nu este cunoscută.

#### *Distribuție*

Legarea de proteinele plasmatice este neglijabilă. Metforminul se repartizează în eritrocite. Concentrația sanguină maximă este mai mică decât concentrația plasmatică maximă și apare aproximativ în același timp. Este cel mai probabil ca hematiile să reprezinte un al doilea compartiment de distribuție. Volumul mediu de distribuție ( $V_d$ ) a variat între 63-276 l.

#### *Metabolizare*

Metforminul este excretat sub formă nemodificată în urină. Nu s-au identificat metaboliți la om.

#### *Eliminare*

Clearance-ul renal al metforminului este > 400 ml/minut, indicând faptul că metforminul se elimină prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După administrarea orală a unei doze, timpul aparent terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore. Când funcția renală este afectată, clearance-ul renal scade proporțional cu cel al creatininei și astfel timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit, determinând concentrații crescute de metformin în plasmă.



### 5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii la animale utilizând Janumet.

În studii cu durată de 16 săptămâni în care câinii au fost tratați fie cu metformin în monoterapie, fie cu o asocieră dintre metformin și sitagliptin, nu a fost observată toxicitate suplimentară la utilizarea asocierii. În aceste studii, valoarea la care nu s-a observat niciun efect (no-effect level - NOEL) a fost observat la valori ale expunerii la sitagliptin de aproximativ 6 ori expunerea umană și la metformin de aproximativ 2,5 ori expunerea umană.

Următoarele date reprezintă rezultate din studii efectuate individual cu sitagliptin sau metformin.

#### Sitagliptin

La valori ale expunerii sistemice de 58 ori mai mari decât valoarea de expunere la om au fost observate toxicitate renală și hepatică la șobolani, în timp ce, la valori de 19 ori mai mari decât valoarea de expunere la om, nu a fost detectat niciun efect. Anomalii ale incisivilor au fost observate la șobolani, la valori ale expunerii de 67 ori mai mari decât valoarea clinică de expunere; valoarea la care nu s-a observat niciun efect pentru această anomalie a fost de 58 ori mai mare, pe baza unui studiu la șobolani cu durată de 14 săptămâni. Nu se cunoaște relevanța acestor date pentru specia umană. La valori ale expunerii de aproximativ 23 ori mai mari decât valoarea clinică de expunere au fost observate la câini semne fizice tranzitorii asociate tratamentului, dintre care unele sugerează o toxicitate neurologică, cum sunt respirație cu gura deschisă, salivă, vărsături spumoase, albe, ataxie, tremurături, activitate redusă și/sau postură cifotică. În plus, la valori ale expunerii sistemice de aproximativ 23 ori mai mari decât valoarea de expunere la om a fost observată histologic o foarte ușoară până la ușoară degenerare a mușchilor scheletici. Valoarea la care nu s-a observat niciun efect pentru această anomalie a fost de 6 ori valoarea clinică de expunere.

În studiile preclinice, sitagliptinul nu a demonstrat efecte genotoxice. Sitagliptinul nu a fost carcinogen la șoarece. La șobolani s-a înregistrat, la valori ale expunerii sistemice de 58 ori mai mari decât valoarea de expunere la om, o incidență crescută a adenoamelor și carcinoamelor hepatice. Deoarece s-a demonstrat că hepatotoxicitatea s-a corelat cu inducerea neoplaziilor hepatice la șobolani, este probabil ca această incidență crescută a tumorilor hepatice la șobolani să fie secundară toxicității cronice hepatice la această doză mare. Datorită limitei mari de siguranță (nivel de 19 ori mai mare decât valoarea de expunere pentru care nu s-a observat această anomalie), aceste modificări neoplazice nu sunt considerate relevante pentru om.

La masculii și femelele de șobolani, la care sitagliptinul a fost administrat înainte de, și pe durata perioadei de împerechere, nu au fost observate reacții adverse asociate tratamentului asupra fertilității.

Într-un studiu de dezvoltare pre-/postnatală efectuat la șobolani, sitagliptinul nu a demonstrat reacții adverse.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au indicat, la valori ale expunerii sistemice mai mari de 29 ori față de valorile de expunere la om, o incidență ușor crescută a malformațiilor costale fetale (absența unor coaste, hipoplazie sau coaste ondulate) asociate tratamentului, la puii de șobolani. La iepuri a fost observată toxicitate maternă, la valori mai mari de 29 ori față de valorile de expunere la om. Datorită limitelor mari de siguranță, aceste rezultate nu sugerează existența unui risc relevant pentru reproducerea umană. Sitagliptinul este secretat în cantități considerabile în laptele femelelor de șobolani (raportul concentrațiilor în lapte/plasmă 4:1).

#### Metformin

Datele preclinice referitoare la metformin nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de evaluare a siguranței farmacologice, toxicității după doze repetate, genotoxicității, potențialului carcinogen și toxicității asupra funcției de reproducere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

celuloză microcristalină (E460)

povidonă K29/32 (E1201)

laurilsulfat de sodiu

stearilfumarat de sodiu

#### Filmul comprimatului

polivinil alcool

macrogol 3350

talc (E553b)

dioxid de titan (E171)

oxid roșu de fer (E172)

oxid negru de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere opace (PVC/PE/PVDC și aluminiu).

Ambalaje cu 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 comprimate filmate, ambalaje multiple conținând 196 (2 ambalaje cu 98) și 168 (2 ambalaje cu 84) comprimate filmate. Ambalaje cu 50 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Olanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/455/008  
EU/1/08/455/009  
EU/1/08/455/010  
EU/1/08/455/011  
EU/1/08/455/012  
EU/1/08/455/013  
EU/1/08/455/014  
EU/1/08/455/016  
EU/1/08/455/018  
EU/1/08/455/021  
EU/1/08/455/022

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 16 iulie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 martie 2013

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Olanda

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Janumet 50 mg/850 mg comprimate filmate  
sitagliptin/clorhidrat de metformin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține fosfat de sitagliptin monohidrat echivalent cu sitagliptin 50 mg și clorhidrat de metformin 850 mg .

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
60 comprimate filmate  
112 comprimate filmate  
168 comprimate filmate  
180 comprimate filmate  
196 comprimate filmate  
50 x 1 comprimate filmate  
Ambalaj multiplu conținând 196 (2 ambalaje cu 98) comprimate filmate  
Ambalaj multiplu conținând 168 (2 ambalaje cu 84) comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Olanda

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/455/001 14 comprimate filmate  
EU/1/08/455/002 28 comprimate filmate  
EU/1/08/455/003 56 comprimate filmate  
EU/1/08/455/019 60 comprimate filmate  
EU/1/08/455/004 112 comprimate filmate  
EU/1/08/455/005 168 comprimate filmate  
EU/1/08/455/020 180 comprimate filmate  
EU/1/08/455/006 196 comprimate filmate  
EU/1/08/455/007 50 x 1 comprimate filmate  
EU/1/08/455/015 196 (2 x 98) comprimate filmate  
EU/1/08/455/017 168 (2 x 84) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Janumet  
50 mg  
850 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ pentru ambalaje multiple 2 ambalaje – fără chenar albastru –  
50 mg/850 mg comprimate filmate**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Janumet 50 mg/850 mg comprimate filmate  
sitagliptin/clorhidrat de metformin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține fosfat de sitagliptin monohidrat echivalent cu sitagliptin 50 mg și clorhidrat de metformin 850 mg .

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

98 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu, ce nu poate fi vândută separat.  
84 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu, ce nu poate fi vândută separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/455/015  
EU/1/08/455/017

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este aplicabil.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este aplicabil.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Janumet 50 mg/850 mg comprimate  
sitagliptin/clorhidrat de metformin

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MSD

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Janumet 50 mg/1000 mg comprimate filmate  
sitagliptin/clorhidrat de metformin

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține fosfat de sitagliptin monohidrat echivalent cu sitagliptin 50 mg și clorhidrat de metformin 1000 mg .

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
60 comprimate filmate  
112 comprimate filmate  
168 comprimate filmate  
180 comprimate filmate  
196 comprimate filmate  
50 x 1 comprimate filmate  
Ambalaj multiplu conținând 196 (2 ambalaje cu 98) comprimate filmate  
Ambalaj multiplu conținând 168 (2 ambalaje cu 84) comprimate filmate

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

#### **8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Olanda

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/455/008 14 comprimate filmate  
EU/1/08/455/009 28 comprimate filmate  
EU/1/08/455/010 56 comprimate filmate  
EU/1/08/455/021 60 comprimate filmate  
EU/1/08/455/011 112 comprimate filmate  
EU/1/08/455/012 168 comprimate filmate  
EU/1/08/455/022 180 comprimate filmate  
EU/1/08/455/013 196 comprimate filmate  
EU/1/08/455/014 50 x 1 comprimate filmate  
EU/1/08/455/016 196 (2 x 98) comprimate filmate  
EU/1/08/455/018 168 (2 x 84) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Janumet  
50 mg  
1000 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ pentru ambalaje multiple 2 ambalaje – fără chenar albastru –  
50 mg/1000 mg comprimate filmate**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Janumet 50 mg/1000 mg comprimate filmate  
sitagliptin/clorhidrat de metformin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține fosfat de sitagliptin monohidrat echivalent cu sitagliptin 50 mg și clorhidrat de metformin 1000 mg .

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

98 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu ce nu poate fi vândută separat.  
84 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu ce nu poate fi vândută separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/455/016  
EU/1/08/455/018

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este aplicabil.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este aplicabil.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Janumet 50 mg/1000 mg comprimate  
sitagliptin/clorhidrat de metformin

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MSD

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **Janumet 50 mg/850 mg comprimate filmate** sitagliptin/clorhidrat de metformin

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Janumet și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Janumet
3. Cum să utilizați Janumet
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Janumet
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Janumet și pentru ce se utilizează**

Janumet conține două medicamente diferite denumite sitagliptin și metformin.

- sitagliptinul aparține unei clase de medicamente denumită inhibitori DPP-4 (inhibitori ai dipeptidil peptidazei-4)
- metforminul aparține unei clase de medicamente denumită biguanide.

Acestea acționează împreună pentru a controla valorile zahărului din sânge la pacienții adulți cu o formă de diabet zaharat denumită 'diabet zaharat de tip 2'. Acest medicament ajută la creșterea valorilor insulinei produsă după o masă și reduce cantitatea de zahăr fabricat de organism.

Împreună cu regimul alimentar și exercițiul fizic, acest medicament ajută la scăderea valorilor zahărului din sângele dumneavoastră. Acest medicament poate fi utilizat singur sau împreună cu anumite alte medicamente pentru diabetul zaharat (insulină, sulfonilureice sau glitazone).

Ce este diabetul zaharat de tip 2?

Diabetul zaharat de tip 2 este o afecțiune în care organismul dumneavoastră nu produce suficientă insulină, iar insulina produsă de organismul dumneavoastră nu acționează cum ar trebui. Organismul dumneavoastră poate, de asemenea, să producă prea mult zahăr. Când se întâmplă acest lucru, zahărul (glucoza) se acumulează în sânge. Aceasta poate duce la apariția unor probleme medicale grave, cum sunt afectare cardiacă, afectare renală, orbire și amputație.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Janumet**

##### **Nu utilizați Janumet:**

- dacă sunteți alergic la sitagliptin sau metformin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este redusă sever.

- dacă aveți diabet zaharat neținut sub control, de exemplu cu hiperglicemie severă (cantitate crescută de glucoză în sânge), greață, vărsături, diaree, scădere rapidă în greutate, acidoză lactică (vezi mai jos „Risc de acidoză lactică”) sau cetoacidoză. Cetoacidoza este o afecțiune în care se acumulează în sânge substanțe numite „corpi cetonici” și care poate duce la precomă diabetică. Simptomele includ dureri de stomac, respirație rapidă și profundă, somnolență sau respirație care capătă un miros neobișnuit de fructe.
- dacă aveți o infecție severă sau sunteți deshidratat
- dacă urmează să fiți supus unei proceduri cu raze X, în care veți fi injectat cu o substanță de contrast. Va trebui să încetați să utilizați Janumet în momentul efectuării procedurii cu raze X și timp de încă 2 sau mai multe zile după aceea conform indicațiilor medicului dumneavoastră, în funcție de cât de bine funcționează rinichii dumneavoastră
- dacă ați suferit recent un atac de inimă sau aveți probleme circulatorii severe, precum ‘șoc’ sau dificultăți în respirație
- dacă suferiți de probleme hepatice
- dacă consumați alcool etilic în exces (fie în fiecare zi, fie numai din când în când)
- dacă alăptați.

Nu utilizați Janumet dacă oricare dintre situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră și adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la alte modalități de control al diabetului. În cazul în care nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Janumet.

### **Atenționări și precauții**

La pacienții care utilizează Janumet au fost raportate cazuri de inflamație a pancreasului (pancreatită) (vezi pct. 4).

Dacă observați apariția de vezicule pe piele, acesta poate să fie un semn al unei afecțiuni denumită pemfigoid bulos. Medicul dumneavoastră vă poate solicita să opriți administrarea Janumet.

### **Risc de acidoză lactică**

Janumet poate cauza o reacție adversă foarte rară, dar foarte gravă, numită acidoză lactică, mai ales dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează corect. Riscul de apariție a acidozei lactice este de asemenea crescut în caz de diabet zaharat neținut sub control, infecții grave, repaus alimentar prelungit sau consum de alcool etilic, deshidratare (vezi informațiile suplimentare de mai jos), probleme la nivelul ficatului și orice afecțiuni medicale în care o parte a corpului beneficiază de un aport redus de oxigen (cum este boala de inimă acută severă).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

**Încetați să luați Janumet pentru o perioadă scurtă dacă aveți o afecțiune care poate fi asociată cu deshidratare** (pierdere semnificativă de lichide din corp), cum sunt vărsături severe, diaree, febră, expunere la căldură sau dacă beți mai puține lichide decât în mod normal. Adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

**Încetați să luați Janumet și adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital dacă manifestați unele dintre simptomele de acidoză lactică**, deoarece această afecțiune poate duce la comă.

Simptomele de acidoză lactică includ:

- vărsături
- dureri de stomac (dureri abdominale)
- crampe musculare
- o senzație generală de rău, cu oboseală severă
- dificultăți de respirație
- scădere a temperaturii corpului și a frecvenței bătăilor inimii

Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

Înainte să începeți să utilizați Janumet, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți sau ați avut o boală a pancreasului (cum este pancreatita)
- dacă aveți sau ați avut pietre la bilă (litiază biliară), dependență de alcool sau valori foarte mari ale trigliceridelor (o formă de grăsime) în sângele dumneavoastră. Aceste afecțiuni medicale pot crește șansa de apariție a pancreatitei (vezi pct. 4)
- dacă aveți diabet zaharat de tip 1. Acesta este denumit uneori diabet zaharat insulino-dependent
- dacă prezentați sau ați prezentat o reacție alergică la sitagliptin, metformin sau Janumet (vezi pct. 4)
- dacă utilizați o sulfoniluree sau insulină, medicamente pentru diabetul zaharat, împreună cu Janumet, deoarece puteți prezenta valori scăzute ale zahărului din sânge (hipoglicemie). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza de sulfoniluree sau de insulină

Dacă trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală majoră, trebuie să încetați să luați Janumet în timpul acesteia și un timp după procedură. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când să reluați tratamentul cu Janumet.

În cazul în care nu sunteți sigur dacă oricare dintre situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Janumet.

În timpul tratamentului cu Janumet, medicul dumneavoastră vă va verifica funcția renală cel puțin o dată pe an sau mai frecvent dacă sunteți în vârstă și/sau dacă funcția rinichilor dumneavoastră se deteriorează.

### **Copii și adolescenți**

Copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acesta nu este eficient la copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani. Nu se cunoaște dacă acest medicament este sigur și eficient atunci când este utilizat la copii cu vârsta sub 10 ani.

### **Janumet împreună cu alte medicamente**

Dacă trebuie să vi se efectueze în fluxul de sânge o injecție cu o substanță de contrast care conține iod, de exemplu în contextul unei radiografii sau al unei scanări, trebuie să încetați să luați Janumet înaintea injecției sau la momentul acesteia. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când să reluați tratamentul cu Janumet.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este posibil să aveți nevoie de analize mai frecvente ale glicemiei și ale funcției rinichilor sau poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de Janumet. Este important mai ales să menționați următoarele:

- medicamente (administrare pe cale orală, prin inhalare sau injectabil) utilizate pentru a trata bolile care presupun inflamație, cum sunt astmul bronșic și artrita (corticosteroizi)
- medicamente care cresc producția de urină (diuretice)
- medicamente utilizate pentru a trata durerea și inflamația (AINS și inhibitori COX-2, cum sunt ibuprofen și celecoxib)
- anumite medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute (inhibitori ECA și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II)
- medicamente specifice pentru tratamentul astmului bronșic ( $\beta$ -simpatomimetice)
- substanțe de contrast iodate sau medicamente care conțin alcool etilic
- anumite medicamente utilizate pentru a trata afecțiuni ale stomacului, cum este cimetidina
- ranolazină, un medicament utilizat pentru a trata angina pectorală
- dolutegravir, un medicament utilizat pentru a trata infecția cu virusul HIV
- vandetanib, un medicament utilizat pentru a trata un anumit tip de cancer de la nivelul tiroidei (cancer tiroidian medular)

- digoxină (pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii și alte afecțiunile inimii). Este posibil să fie nevoie ca valoarea digoxinei din sângele dumneavoastră să fie verificată dacă se utilizează concomitent cu Janumet.

### **Janumet împreună cu alcool**

Evitați consumul de alcool etilic în exces în timp ce luați Janumet, deoarece acesta poate crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”).

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să luați acest medicament în timpul sarcinii sau dacă alăptați. Vezi pct. 2, **Nu utilizați Janumet.**

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Acest medicament nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, la administrarea sitagliptinului au fost raportate amețeală și somnolență, care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Utilizarea acestui medicament în asociere cu medicamente denumite sulfonilureice sau cu insulină poate determina hipoglicemie, care poate afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje sau lucrul fără siguranța unui punct de sprijin.

### **Janumet conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să utilizați Janumet**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Luați un comprimat:
  - de două ori pe zi pe cale orală
  - împreună cu alimente pentru a scădea riscul unei tulburări gastrice.
- Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să crească doza pentru a vă controla valoarea zahărului din sânge.
- Dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este redusă, medicul vă poate prescrie o doză mai mică.

În timpul tratamentului cu acest medicament trebuie să continuați regimul alimentar recomandat de către medicul dumneavoastră și să aveți grijă ca ingestia de carbohidrați să fie distribuită în mod egal pe parcursul zilei.

Este puțin probabil ca administrarea doar a acestui medicament să determine o valoare anormal de mică a zahărului în sânge (hipoglicemie). La administrarea acestui medicament în asociere cu un medicament sulfonilureic sau cu insulină poate să apară o valoare mică a zahărului în sânge și este posibil ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza de sulfoniluree sau de insulină.

### **Dacă utilizați mai mult Janumet decât trebuie**

Dacă utilizați o doză din acest medicament mai mare decât doza care v-a fost recomandată, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Mergeți la spital dacă aveți simptome de acidoză lactică, cum sunt



senzație de frig sau disconfort, greață sau vărsături severe, durere la nivelul stomacului, scădere în greutate inexplicabilă, crampe musculare sau respirație rapidă (vezi pct. „Atenționări și precauții”).

#### **Dacă uitați să utilizați Janumet**

Dacă uitați o doză, utilizați-o imediat ce vă amintiți. Dacă nu vă amintiți până când a venit momentul să utilizați doza următoare, lăsați doza uitată și continuați orarul obișnuit de administrare. Nu luați o doză dublă din acest medicament.

#### **Dacă încetați să utilizați Janumet**

Continuați să utilizați acest medicament atât timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat, pentru a continua să vă controlați valoarea zahărului din sânge. Nu trebuie să opriți administrarea acestui medicament fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați să utilizați Janumet, valoarea zahărului din sânge poate să crească din nou.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**OPRIȚI** administrarea Janumet și contactați imediat un medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- Durere abdominală severă și persistentă (zona stomacului) care poate ajunge la nivelul spatelui, însoțită sau nu de greață și vărsături, acestea putând fi semne ale inflamației pancreasului (pancreatită).

Janumet poate cauza o reacție adversă foarte rară (poate afecta până la 1 din 10000 persoane), dar foarte gravă, numită acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”). Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să **încetați să luați Janumet și să vă adresați imediat unui medic sau celui mai apropiat spital**, deoarece acidoza lactică poate duce la comă.

Dacă prezentați o reacție alergică gravă (cu frecvență necunoscută), incluzând erupție trecătoare pe piele, urticarie, vezicule pe piele/descumarea pielii și umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului care poate determina dificultăți în respirație sau la înghițire, opriți administrarea acestui medicament și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie un medicament pentru a vă trata reacția alergică și un alt medicament pentru tratamentul diabetului zaharat.

Unii pacienți care utilizau metformin au prezentat următoarele reacții adverse după ce au început tratamentul cu sitagliptin:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): valoare mică a zahărului din sânge, greață, balonare, vărsături

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane): durere la nivelul stomacului, diaree, constipație, somnolență

Unii pacienți au prezentat diaree, greață, balonare, constipație, durere la nivelul stomacului sau vărsături atunci când au început să utilizeze împreună sitagliptin și metformin (frecvența de apariție: frecvente).

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu acest medicament în asociere cu o sulfoniluree cum este glimepirida:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): valoare mică a zahărului din sânge

Frecvente: constipație

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu acest medicament în asociere cu pioglitazonă:

Frecvente: umflare a mâinilor și picioarelor

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu acest medicament în asociere cu insulină:

Foarte frecvente: valoare mică a zahărului din sânge

Mai puțin frecvente: senzație de gură uscată, durere de cap

În cadrul studiilor clinice unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului doar cu sitagliptin (unul dintre componentele din Janumet) sau în timpul utilizării Janumet sau sitagliptinului după punerea pe piață, singur sau în asociere cu alte medicamente antidiabetice:

Frecvente: valoare mică a zahărului din sânge, durere de cap, infecție la nivelul căilor respiratorii superioare, nas înfundat sau cu secreții abundente și gât inflammat, osteoartrită, durere la nivelul mâinii sau piciorului

Mai puțin frecvente: amețeli, constipație, mâncărime

Rare: număr redus de trombocite

Cu frecvență necunoscută: probleme la nivelul rinichilor (uneori necesitând dializă), vărsături, durere articulară, durere musculară, durere de spate, boală pulmonară interstițială, pemfigoid bulos (un tip de vezicule care apar pe piele)

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului doar cu metformin:

Foarte frecvente: greață, vărsături, diaree, durere- la nivelul stomacului și lipsa poftei de mâncare.

Aceste simptome pot apărea la începutul tratamentului cu metformin și, de obicei, sunt trecătoare

Frecvente: gust metalic

Foarte rare: valori scăzute ale vitaminei B12, hepatită (o problemă cu ficatul dumneavoastră), urticarie, înroșire a pielii (erupție trecătoare pe piele) sau mâncărime

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Janumet**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după 'EXP'. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Janumet**

- Substanțele active sunt sitagliptin și metformin. Fiecare comprimat filmat (comprimat) conține fosfat de sitagliptin monohidrat, echivalent cu sitagliptin 50 mg și clorhidrat de metformin 850 mg .

- Celelalte componente sunt: În nucleul comprimatului: celuloză microcristalină (E460), povidonă K29/32 (E1201), laurilsulfat de sodiu și stearilfumarat de sodiu. În plus, învelișul filmat conține: polivinil alcool, macrogol 3350, talc (E553b), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172) și oxid negru de fer (E172).

### **Cum arată Janumet și conținutul ambalajului**

Comprimat filmat de culoare roz, în formă de capsulă, marcat cu „515” pe una dintre fețe.

Blistere opace (PVC/PE/PVDC și aluminiu). Ambalaje cu 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 comprimate filmate, ambalaje multiple conținând 196 (2 ambalaje cu 98) și 168 (2 ambalaje cu 84) comprimate filmate. Ambalaje cu 50 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Olanda

### **Fabricantul**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc\_belux@merck.com

### **Lietuva**

UAB “Merck Sharp & Dohme”

Tel. +370 5 278 02 47

msd\_lietuva@merck.com

### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc\_belux@merck.com

### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc\_czechslovak@merck.com

### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 53 00

hungary\_msd@merck.com

### **Danmark**

MSD Danmark ApS

Tlf: +45 4482 4000

dkmail@merck.com

### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta\_info@merck.com

### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de

### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@msd.com

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru pacient

### Janumet 50 mg/1000 mg comprimate filmate sitagliptin/clorhidrat de metformin

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Janumet și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Janumet
3. Cum să utilizați Janumet
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Janumet
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Janumet și pentru ce se utilizează

Janumet conține două medicamente diferite denumite sitagliptin și metformin.

- sitagliptinul aparține unei clase de medicamente denumită inhibitori DPP-4 (inhibitori ai dipeptidil peptidazei-4)
- metforminul aparține unei clase de medicamente denumită biguanide.

Acestea acționează împreună pentru a controla valorile zahărului din sânge la pacienții adulți cu o formă de diabet zaharat denumită 'diabet zaharat de tip 2'. Acest medicament ajută la creșterea valorilor insulinei produsă după o masă și reduce cantitatea de zahăr fabricat de organism.

Împreună cu regimul alimentar și exercițiul fizic, acest medicament ajută la scăderea valorilor zahărului din sângele dumneavoastră. Acest medicament poate fi utilizat singur sau împreună cu anumite alte medicamente pentru diabetul zaharat (insulină, sulfonilureice sau glitazone).

Ce este diabetul zaharat de tip 2?

Diabetul zaharat de tip 2 este o afecțiune în care organismul dumneavoastră nu produce suficientă insulină, iar insulina produsă de organismul dumneavoastră nu acționează cum ar trebui. Organismul dumneavoastră poate, de asemenea, să producă prea mult zahăr. Când se întâmplă acest lucru, zahărul (glucoza) se acumulează în sânge. Aceasta poate duce la apariția unor probleme medicale grave, cum sunt afectare cardiacă, afectare renală, orbire și amputație.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Janumet

##### Nu utilizați Janumet:

- dacă sunteți alergic la sitagliptin sau metformin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este redusă sever.

- dacă aveți diabet zaharat neținut sub control, de exemplu cu hiperglicemie severă (cantitate crescută de glucoză în sânge), greață, vărsături, diaree, scădere rapidă în greutate, acidoză lactică (vezi mai jos „Risc de acidoză lactică”) sau cetoacidoză. Cetoacidoza este o afecțiune în care se acumulează în sânge substanțe numite „corpi cetonic” și care poate duce la precomă diabetică. Simptomele includ dureri de stomac, respirație rapidă și profundă, somnolență sau respirație care capătă un miros neobișnuit de fructe.
- dacă aveți o infecție severă sau sunteți deshidratat
- dacă urmează să fiți supus unei proceduri cu raze X, în care veți fi injectat cu o substanță de contrast. Va trebui să încetați să utilizați Janumet în momentul efectuării procedurii cu raze X și timp de încă 2 sau mai multe zile după aceea conform indicațiilor medicului dumneavoastră, în funcție de cât de bine funcționează rinichii dumneavoastră
- dacă ați suferit recent un atac de inimă sau aveți probleme circulatorii severe, precum ‘șoc’ sau dificultăți în respirație
- dacă suferiți de probleme hepatice
- dacă consumați alcool etilic în exces (fie în fiecare zi, fie numai din când în când)
- dacă alăptați.

Nu utilizați Janumet dacă oricare dintre situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră și adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la alte modalități de control al diabetului. În cazul în care nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Janumet.

### **Atenționări și precauții**

La pacienții care utilizează Janumet au fost raportate cazuri de inflamație a pancreasului (pancreatită) (vezi pct. 4).

Dacă observați apariția de vezicule pe piele, acesta poate să fie un semn al unei afecțiuni denumită pemfigoid bulos. Medicul dumneavoastră vă poate solicita să opriți administrarea Janumet.

### **Risc de acidoză lactică**

Janumet poate cauza o reacție adversă foarte rară, dar foarte gravă, numită acidoză lactică, mai ales dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează corect. Riscul de apariție a acidozei lactice este de asemenea crescut în caz de diabet zaharat neținut sub control, infecții grave, repaus alimentar prelungit sau consum de alcool etilic, deshidratare (vezi informațiile suplimentare de mai jos), probleme la nivelul ficatului și orice afecțiuni medicale în care o parte a corpului beneficiază de un aport redus de oxigen (cum este boala de inimă acută severă).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

**Încetați să luați Janumet pentru o perioadă scurtă dacă aveți o afecțiune care poate fi asociată cu deshidratare** (pierdere semnificativă de lichide din corp), cum sunt vărsături severe, diaree, febră, expunere la căldură sau dacă beți mai puține lichide decât în mod normal. Adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

**Încetați să luați Janumet și adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital dacă manifestați unele dintre simptomele de acidoză lactică**, deoarece această afecțiune poate duce la comă.

Simptomele de acidoză lactică includ:

- vărsături
- dureri de stomac (dureri abdominale)
- crampe musculare
- o senzație generală de rău, cu oboseală severă
- dificultăți de respirație
- scădere a temperaturii corpului și a frecvenței bătăilor inimii

Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

Înainte să începeți să utilizați Janumet, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți sau ați avut o boală a pancreasului (cum este pancreatita)
- dacă aveți sau ați avut pietre la bilă (litiază biliară), dependență de alcool sau valori foarte mari ale trigliceridelor (o formă de grăsime) în sângele dumneavoastră. Aceste afecțiuni medicale pot crește șansa de apariție a pancreatitei (vezi pct. 4)
- dacă aveți diabet zaharat de tip 1. Acesta este denumit uneori diabet zaharat insulinodependent
- dacă prezentați sau ați prezentat o reacție alergică la sitagliptin, metformin sau Janumet (vezi pct. 4)
- dacă utilizați o sulfoniluree sau insulină, medicamente pentru diabetul zaharat, împreună cu Janumet, deoarece puteți prezenta valori scăzute ale zahărului din sânge (hipoglicemie). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza de sulfoniluree sau de insulină

Dacă trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală majoră, trebuie să încetați să luați Janumet în timpul acesteia și un timp după procedură. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când să reluați tratamentul cu Janumet.

În cazul în care nu sunteți sigur dacă oricare dintre situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Janumet.

În timpul tratamentului cu Janumet, medicul dumneavoastră vă va verifica funcția renală cel puțin o dată pe an sau mai frecvent dacă sunteți în vârstă și/sau dacă funcția rinichilor dumneavoastră se deteriorează.

### **Copii și adolescenți**

Copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acesta nu este eficient la copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani. Nu se cunoaște dacă acest medicament este sigur și eficient atunci când este utilizat la copii cu vârsta sub 10 ani.

### **Janumet împreună cu alte medicamente**

Dacă trebuie să vi se efectueze în fluxul de sânge o injecție cu o substanță de contrast care conține iod, de exemplu în contextul unei radiografii sau al unei scanări, trebuie să încetați să luați Janumet înaintea injecției sau la momentul acesteia. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când să reluați tratamentul cu Janumet.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este posibil să aveți nevoie de analize mai frecvente ale glicemiei și ale funcției rinichilor sau poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de Janumet. Este important mai ales să menționați următoarele:

- medicamente (administrare pe cale orală, prin inhalare sau injectabil) utilizate pentru a trata bolile care presupun inflamație, cum sunt astmul bronșic și artrita (corticosteroizi)
- medicamente care cresc producția de urină (diuretice)
- medicamente utilizate pentru a trata durerea și inflamația (AINS și inhibitori COX-2, cum sunt ibuprofen și celecoxib)
- anumite medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute (inhibitori ECA și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II)
- medicamente specifice pentru tratamentul astmului bronșic ( $\beta$ -simpatomimetice)
- substanțe de contrast iodate sau medicamente care conțin alcool etilic
- anumite medicamente utilizate pentru a trata afecțiuni ale stomacului, cum este cimetidina
- ranolazină, un medicament utilizat pentru a trata angina pectorală
- dolutegravir, un medicament utilizat pentru a trata infecția cu virusul HIV
- vandetanib, un medicament utilizat pentru a trata un anumit tip de cancer de la nivelul tiroidei (cancer tiroidian medular)



- digoxină (pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii și alte afecțiuni ale inimii). Este posibil să fie nevoie ca valoarea digoxinei din sângele dumneavoastră să fie verificată dacă se utilizează concomitent cu Janumet.

### **Janumet împreună cu alcool**

Evitați consumul de alcool etilic în exces în timp ce luați Janumet, deoarece acesta poate crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”).

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să luați acest medicament în timpul sarcinii sau dacă alăptați. Vezi pct. 2, **Nu utilizați Janumet**.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Acest medicament nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, la administrarea sitagliptinului au fost raportate amețeală și somnolență, care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Utilizarea acestui medicament în asociere cu medicamente denumite sulfonilureice sau cu insulină poate determina hipoglicemie, care poate afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje sau lucrul fără siguranța unui punct de sprijin.

### **Janumet conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să utilizați Janumet**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Luați un comprimat:
  - de două ori pe zi pe cale orală
  - împreună cu alimente pentru a scădea riscul unei tulburări gastrice.
- Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să crească doza pentru a vă controla valoarea zahărului din sânge.
- Dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este redusă, medicul vă poate prescrie o doză mai mică.

În timpul tratamentului cu acest medicament trebuie să continuați regimul alimentar recomandat de către medicul dumneavoastră și să aveți grijă ca ingestia de carbohidrați să fie distribuită în mod egal pe parcursul zilei.

Este puțin probabil ca administrarea doar a acestui medicament să determine o valoare anormal de mică a zahărului în sânge (hipoglicemie). La administrarea acestui medicament în asociere cu un medicament sulfonilureic sau cu insulină poate să apară o valoare mică a zahărului în sânge și este posibil ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza de sulfoniluree sau de insulină.

### **Dacă utilizați mai mult Janumet decât trebuie**

Dacă utilizați o doză din acest medicament mai mare decât doza care v-a fost recomandată, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Mergeți la spital dacă aveți simptome de acidoză lactică, cum sunt

senzație de frig sau disconfort, greață sau vărsături severe, durere la nivelul stomacului, scădere în greutate inexplicabilă, crampe musculare sau respirație rapidă (vezi pct. „Atenționări și precauții”).

#### **Dacă uitați să utilizați Janumet**

Dacă uitați o doză, utilizați-o imediat ce vă amintiți. Dacă nu vă amintiți până când a venit momentul să utilizați doza următoare, lăsați doza uitată și continuați orarul obișnuit de administrare. Nu luați o doză dublă din acest medicament.

#### **Dacă încetați să utilizați Janumet**

Continuați să utilizați acest medicament atât timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat, pentru a continua să vă controlați valoarea zahărului din sânge. Nu trebuie să opriți administrarea acestui medicament fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați să utilizați Janumet, valoarea zahărului din sânge poate să crească din nou.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**OPRIȚI** administrarea Janumet și contactați imediat un medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- Durere abdominală severă și persistentă (zona stomacului) care poate ajunge la nivelul spatelui, însoțită sau nu de greață și vărsături, acestea putând fi semne ale inflamației pancreasului (pancreatită).

Janumet poate cauza o reacție adversă foarte rară (poate afecta până la 1 din 10000 persoane), dar foarte gravă, numită acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”). Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să **încetați să luați Janumet și să vă adresați imediat unui medic sau celui mai apropiat spital**, deoarece acidoza lactică poate duce la comă.

Dacă prezentați o reacție alergică gravă (cu frecvență necunoscută), incluzând erupție trecătoare pe piele, urticarie, vezicule pe piele/descumarea pielii și umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului care poate determina dificultăți în respirație sau la înghițire, opriți administrarea acestui medicament și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie un medicament pentru a vă trata reacția alergică și un alt medicament pentru tratamentul diabetului zaharat.

Unii pacienți care utilizau metformin au prezentat următoarele reacții adverse după ce au început tratamentul cu sitagliptin:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): valoare mică a zahărului din sânge, greață, balonare, vărsături

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane): durere la nivelul stomacului, diaree, constipație, somnolență

Unii pacienți au prezentat diaree, greață, balonare, constipație, durere la nivelul stomacului sau vărsături atunci când au început să utilizeze împreună sitagliptin și metformin (frecvența de apariție: frecvente).

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu acest medicament în asocieră cu o sulfoniluree cum este glimepirida:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): valoare mică a zahărului din sânge

Frecvente: constipație

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu acest medicament în asociere cu pioglitazonă:

Frecvente: umflarea mâinilor și picioarelor

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu acest medicament în asociere cu insulină:

Foarte frecvente: valoare mică a zahărului din sânge

Mai puțin frecvente: senzație de gură uscată, durere de cap

În cadrul studiilor clinice unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului doar cu sitagliptin (unul dintre componentele din Janumet) sau în timpul utilizării Janumet sau sitagliptinului după punerea pe piață, singur sau în asociere cu alte medicamente antidiabetice:

Frecvente: valoare mică a zahărului din sânge, durere de cap, infecție la nivelul căilor respiratorii superioare, nas înfundat sau cu secreții abundente și gât inflammat, osteoartrită, durere la nivelul mâinii sau piciorului

Mai puțin frecvente: amețeli, constipație, mâncărime

Rare: număr redus de trombocite

Cu frecvență necunoscută: probleme la nivelul rinichilor (uneori necesitând dializă), vărsături, durere articulară, durere musculară, durere de spate, boală pulmonară interstițială, pemfigoid bulos (un tip de vezicule care apar pe piele)

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului doar cu metformin:

Foarte frecvente: greață, vărsături, diaree, durere- la nivelul stomacului și lipsa poftei de mâncare.

Aceste simptome pot apărea la începutul tratamentului cu metformin și, de obicei, sunt trecătoare

Frecvente: gust metalic

Foarte rare: valori scăzute ale vitaminei B12, hepatită (o problemă cu ficatul dumneavoastră), urticarie, înroșire a pielii (erupție trecătoare pe piele) sau mâncărime

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Janumet**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după 'EXP'. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Janumet**

- Substanțele active sunt sitagliptin și metformin. Fiecare comprimat filmat (comprimat) conține fosfat de sitagliptin monohidrat, echivalent cu sitagliptin 50 mg și clorhidrat de metformin 1000 mg .

- Celelalte componente sunt: În nucleul comprimatului: celuloză microcristalină (E460), povidonă K29/32 (E1201), laurilsulfat de sodiu și stearilfumarat de sodiu. În plus, învelișul filmat conține: polivinil alcool, macrogol 3350, talc (E553b), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172) și oxid negru de fer (E172).

### **Cum arată Janumet și conținutul ambalajului**

Comprimat filmat de culoare roșie, în formă de capsulă, marcat cu „577” pe una dintre fețe.

Blistere opace (PVC/PE/PVDC și aluminiu). Ambalaje cu 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 comprimate filmate, ambalaje multiple conținând 196 (2 ambalaje cu 98) și 168 (2 ambalaje cu 84) comprimate filmate. Ambalaje cu 50 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Olanda

### **Fabricantul**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc\_belux@merck.com

### **Lietuva**

UAB “Merck Sharp & Dohme”

Tel. +370 5 278 02 47

msd\_lietuva@merck.com

### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc\_belux@merck.com

### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc\_czechslovak@merck.com

### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 53 00

hungary\_msd@merck.com

### **Danmark**

MSD Danmark ApS

Tlf: +45 4482 4000

dkmail@merck.com

### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta\_info@merck.com

### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de

### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@msd.com

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.