

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de sitagliptină monohidrat echivalentul a sitagliptină 50 mg și clorhidrat de metformină 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de culoare roșu deschis, de formă ovală, biconvexe, marcate cu “SM 3” pe una dintre fețe și cu dimensiuni de aproximativ 10,5 mm x 21 mm.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Pentru pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2:

Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate este indicat ca adjuvant al dietei și exercițiului fizic pentru îmbunătățirea controlului glicemic, la pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformină în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptină și metformină.

Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate este indicat, de asemenea, în asociere cu o sulfoniluree (adică, terapie triplă) ca adjuvant al dietei și exercițiului fizic, la pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformină și o sulfoniluree.

Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate este indicat în terapia triplă cu un agonist de receptor gamma activat de proliferarea peroxizomilor (PPAR γ) (ex.: tiazolidindionă) ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic la pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformină și agonist PPAR γ .

Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate este indicat, de asemenea, sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (ex. terapie triplă) fiind un adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru

îmbunătățirea controlului glicemic atunci când doza stabilă de insulină și metformină în monoterapie nu asigură un control glicemic adecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Posologie

Doza tratamentului antihiperglicemic cu Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate trebuie individualizată în funcție de regimul actual al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptină.

Adulți cu o funcție renală normală (RFG \geq 90 mL/min)

Pentru pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformină în monoterapie

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

Pentru pacienții la care se înlocuiește administrarea în asociere de sitagliptină și metformină

Pentru pacienți la care se înlocuiește administrarea în asociere de sitagliptină și metformină, administrarea Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate trebuie inițiată la dozele de sitagliptină și metformină administrate deja.

Pentru pacienții controlați inadecvat cu terapia dublă cu doza maximă tolerată de metformină și o sulfoniluree

Doza trebuie să asigure sitagliptină administrată sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 100 mg) și o doză de metformină similară dozei administrate deja. În cazul în care Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate 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 pacienții controlați inadecvat cu terapia dublă cu doza maximă tolerată de metformină și un agonist de receptor gamma activat de proliferare a peroxizomilor (PPAR γ)

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

Pentru pacienții controlați inadecvat cu terapia dublă cu insulină și doza maximă tolerată de metformină

Doza trebuie să asigure sitagliptină administrată sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 100 mg) și o doză de metformină similară dozei administrate deja. În cazul în care Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate este administrat în asociere cu insulina, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de insulină, pentru a diminua riscul hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

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

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesar ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară RFG] \geq 60 mL/min). RFG trebuie evaluată înaintea inițierii tratamentului cu produse ce conțin metformină și cel puțin o dată pe an după aceea. La pacienții cu risc crescut de progresie ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu la 3-6 luni.

Este de preferat ca doza maximă zilnică de metformină să fie divizată în 2-3 prize pe zi. Înainte de inițierea tratamentului cu metformină la pacienții cu RFG < 60 mL/min, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de apariție a acidozei lactice (vezi pct. 4.4).

Dacă nu este disponibilă concentrația adecvată de Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate, trebuie utilizate monocomponentele individuale în locul combinației în doză fixă.

<u>RFG mL/min</u>	<u>Metformină</u>	<u>Sitagliptină</u>
60-89	<i>Doza maximă zilnică este de 3000 mg. Poate fi luată în considerare reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale</i>	<i>Doza maximă zilnică este de 100 mg.</i>
45-59	<i>Doza maximă zilnică este de 2000 mg. Doza inițială este cel mult jumătate din doza maximă.</i>	<i>Doza maximă zilnică este de 100 mg.</i>
30-44	<i>Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este cel mult jumătate din doza maximă.</i>	<i>Doza maximă zilnică este de 50 mg.</i>
< 30	<i>Metformina este contraindicată</i>	<i>Doza maximă zilnică este de 25 mg.</i>

Insuficiență hepatică

Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Deoarece metformina și sitagliptina sunt excretate prin rinichi, Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate trebuie utilizat cu precauție la vârstnici. Este necesară monitorizarea funcției renale pentru a ajuta la prevenirea acidozei lactice asociate cu metformina, în special la vârstnici (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate trebuie administrat la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani din cauza eficacității reduse. Datele disponibile sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2. Nu sunt studii privind administrarea acestui medicament la copiii cu vârsta sub 10 ani.

Mod de administrare

Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate trebuie administrat de două ori pe zi împreună cu alimente pentru a reduce reacțiile adverse gastro-intestinale asociate cu metformina.

4.3 Contraindicații

Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate este contraindicat la pacienții 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 ar fi acidoza lactică, cetoacidoză diabetică)
- precomă diabetică;
- insuficiență renală severă (RFG < 60 ml/min) (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 acut recent,
 - șoc;
- insuficiență hepatică;
- intoxicație alcoolică acută, alcoolism;
- alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate 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 un risc de dezvoltare a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați în legătură cu simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă. Evoluția pancreatitei a fost observată după întreruperea tratamentului cu sitagliptină (cu sau fără tratament de susținere), dar au fost raportate foarte rar cazuri de pancreatită necrozantă sau hemoragică și/sau deces. Dacă se suspectează apariția pancreatitei, Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate și alte medicamente potențial suspecte trebuie întrerupte; dacă pancreatita acută este confirmată,, tratamentul cu Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate nu trebuie reluat. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Acidoza lactică

Acidoza lactică este o complicație metabolică rară, dar gravă, care apare cel mai des în caz de deteriorare a funcției renale sau boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea metforminei apare la agravarea funcției renale și crește riscul apariției acidozei lactice.

În caz de deshidratare (vărsături severe, diaree, febră sau aport redus de lichide), tratamentul cu metformină trebuie întrerupt temporar și se recomandă contactarea unui profesionist în 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 metformină. Alți factori de risc pentru acidoza lactică sunt: consumul de alcool etilic, insuficiența hepatică, diabet zaharat insuficient controlat, cetoză, repaus alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie precum și utilizarea concomitentă a medicamentelor care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați cu privire la riscul de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie urmată de comă. În cazul simptomelor suspectate, pacientul trebuie să întrerupă tratamentul cu metformină și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator

indică o scăderea pH-ului sanguin (< 7,35), creșterea concentrațiilor plasmatice de lactat (>5 mmol/l) și creșterea deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Funcția renală

RFG trebuie evaluată înaintea inițierii tratamentului și monitorizată periodic după aceea (vezi pct. 4.2). Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate este contraindicat la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezența = afecțiunilor cu potențial de a altera funcția renală (vezi pct. 4.3).

Hipoglicemie

Pacienții cărora li se administrează Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate 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 sitagliptină au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave. Aceste reacții includ anafilaxie, angioedem și afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindrom Stevens-Johnson. Debutul acestor reacții a avut loc în primele 3 luni după inițierea tratamentului cu sitagliptină, unele raportări înregistrându-se după prima doză. În cazul în care este suspectată o reacție de hipersensibilitate, tratamentul cu Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate 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 DDP-4 incluzând sitagliptină au existat raportări privind apariția pemfigoidului bulos. Dacă se suspectează apariția pemfigoidului bulos, tratamentul cu Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate trebuie întrerupt.

Intervenția chirurgicală

Tratamentul cu Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate 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 numai cu condiția ca funcția renală a 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 determina nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumulare de metformină și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea de Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate trebuie întreruptă înainte de procedura imagistică sau la momentul efectuării acesteia și nu trebuie reluată 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 Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate, 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 metforminei. Dacă apare acidoza de orice formă, tratamentul trebuie oprit imediat și trebuie inițiate alte măsuri de corecție adecvate.

Sodiul

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă de ordin farmacocinetic pentru combinații sitagliptină/ clorhidrat de metformină; cu toate acestea, astfel de studii au fost efectuate utilizând substanțele active individuale, sitagliptina și metformina.

Asocieri nerecomandate

Alcool etilic

Intoxicația cu alcool este asociată cu creșterea riscului de acidoză lactică, în mod special în cazul de repaus alimentar, malnutriției sau insuficiență hepatică.

Substanțe de contrast iodate

Administrarea de Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate trebuie întreruptă înainte de efectuarea investigațiilor imagistice, sau la momentul efectuării acestora, și nu trebuie reluată mai decât la cel puțin de 48 ore după aceea și numai după ce funcția renală a fost reevaluată și s-a constatat că este stabilă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Asocieri care necesită precauții pentru utilizare

Unele medicamente pot afecta funcția renală, ceea ce poate duce la creșterea riscului de acidoză lactică, de exemplu AINS, incluzând inhibitorii selectivi ai ciclooxidazei (COX) II, inhibitorii ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și diureticele, în special diureticele de ansă. Când ați început să luați sau luați deja astfel de medicamente asociate cu metformină este necesar o investigație amănunțită a funcției renale.

Administrarea concomitentă a medicamentelor care interferează cu sistemul de transport tubular renal implicat în eliminarea renală a metforminei (de exemplu transportorul-2 cationic organic [T2CO]/ inhibitori ai extrudării multidrog și toxine (MATE-multidrug and toxin extrusion) cum sunt ranolazin, vandetanib, dolutegravir și cimetidina) pot crește expunerea sistemică la metformin și de asemenea cresc riscul de apariție a acidozei lactice. Administrarea concomitantă se va face pe baza raportului beneficiu risc. Monitorizarea atentă a glicemiei, ajustarea dozelor în cadrul posologiei recomandate și modificări ale tratamentului diabetic sunt luate în considerare când aceste medicamente sunt administrate concomitent.

Glucocorticoizii (administrați pe cale sistemică și locală), beta-2-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 sitagliptinei

Datele clinice și testele *in vitro* 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 sitagliptinei este CYP3A4, cu contribuția CYP2C8. La pacienții cu funcție renală normală, metabolizarea, inclusiv prin CYP3A4, joacă doar un rol mic în clearance-ul sitagliptinei. În insuficiența renală severă sau insuficiența renală stadiu terminal (IRST) metabolizarea poate juca un rol mai important în eliminarea sitagliptinei. Din acest motiv, este posibil ca inhibitorii puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicină) să influențeze negativ farmacocinetica sitagliptinei la pacienții cu insuficiența renală severă sau IRST. Efectele inhibitorilor puternici ai CYP3A4 în insuficiența renală nu au fost evaluate în studii clinice.

Studiile *in vitro* privind transportul au arătat că sitagliptina este un substrat al glicoproteinei p și OAT3 (transport anionic organic). Transportul de sitagliptină 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 sitagliptinei. Administrarea unei doze orale unice de 100 mg sitagliptină concomitent cu o doză orală unică de 600 mg ciclosporină a crescut ASC și Cmax ale sitagliptinei cu aproximativ 29%, respectiv cu 68%. Aceste modificări ale farmacocineticii sitagliptinei nu au fost considerate semnificative clinic. Clearance-ul renal al sitagliptinei nu s-a modificat în mod semnificativ. Prin urmare, nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative cu alți inhibitori ai glicoproteinei p.

Efectele sitagliptinei asupra altor medicamente

Digoxină: Sitagliptina a avut un efect mic asupra concentrațiilor plasmatice de digoxină. După administrarea zilnică a 0,25 mg digoxină concomitent cu 100 mg sitagliptină, timp de 10 zile, ASC plasmatic al digoxinei a crescut în medie cu 11%, iar Cmax 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 sitagliptina și digoxina sunt administrate concomitent.

Datele sugerează că *in vitro*, sitagliptina nu inhibă, nici nu induce izoenzimele CYP450. În studii clinice, sitagliptina nu a influențat semnificativ farmacocinetica metforminei, 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 (TCO). Sitagliptina poate fi un inhibitor ușor al glicoproteinei p *in vivo*.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Dacă pacienta dorește să rămână gravidă sau în cazul apariției unei sarcini, tratamentul trebuie întrerupt și înlocuit cu 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 sitagliptina cât și metformina sunt excretate în laptele șobolanilor care alăptează. Metformina este excretată în cantități mici în laptele uman. Nu se cunoaște dacă sitagliptina este excretată în laptele uman. De aceea, Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate nu trebuie utilizat la femei care alăptează (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Studiile efectuate pe animale nu au evidențiat efecte toxice asupra fertilității la femelele și masculii tratați cu sitagliptină. Studii efectuate pe oameni nu există.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele sitagliptinei/metforminei asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje, trebuie avut în vedere faptul că la administrarea sitagliptinei au fost raportate amețeală și somnolență.

În plus, la utilizarea Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate în asociere cu alte medicamente sulfonilureice, pacienții trebuie atenționați asupra riscului de hipoglicemie.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu asocieri sitagliptină/clorhidrat de metformină comprimate, cu toate acestea a fost demonstrată bioechivalența asocierii sitagliptină/clorhidrat de metformină comprimate cu administrarea concomitentă a sitagliptinei și metforminei (vezi pct. 5.2).

Au fost raportate reacții adverse severe incluzând pancreatita și reacții de hipersensibilitate. Hipoglicemia a fost raportată la asocierea cu sulfoniluree (13,8%) și insulină (10,9%).

Sitagliptină și metformină

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos utilizând terminologia MedDRA pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. (Tabelul 1)

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 necunoscute (nu pot fi estimate din datele existente).

Tabel 1. Frecvența reacțiilor adverse observată în cadrul studiilor clinice controlate cu placebo pentru sitagliptină și metformină utilizate în monoterapie și după punerea pe piață

Reacția adversă	Frecvența reacțiilor adverse
Tulburări la nivelul sângelui și sistemului limfatic	

Reacția adversă	Frecvența reacțiilor adverse
trombocitopenie	Rar
Tulburări ale sistemului imunitar	
Reacții de hipersensibilitate incluzând răspunsuri anafilactice ^{*,†}	Frecvență necunoscută
Tulburări ale metabolismului și nutriției	
Hipoglicemie [†]	Frecvent
Tulburări ale sistemului nervos	
somnolență	Mai puțin frecvent
Tulburări la nivel respirator, toracic și mediastinal	
Boală pulmonară interstițială ^{*,†}	Frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	
diaree	Mai puțin frecvent
greață	Frecvent
flatulență	Frecvent
constipație	Mai puțin frecvent
Durere la nivelul abdomenului superior	Mai puțin frecvent
Vomă	Frecvent
Pancreatită acută ^{*,†,‡}	Frecvență necunoscută
Pancreatită hemoragică și necrotică letală și nonletală ^{*,†}	Frecvență necunoscută
Tulburări la nivelul pielii și țesuturilor subcutanate	
prurit [†]	Mai puțin frecvent
Angioedem ^{*,†}	Frecvență necunoscută
Erupții cutanate ^{*,†}	Frecvență necunoscută
Urticarie ^{*,†}	Frecvență necunoscută
Vasculită cutanată ^{*,†}	Frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindrom Stevens-Johnson ^{*,†}	Frecvență necunoscută
Pemfigoid bulos	Frecvență necunoscută
Tulburări la nivelul musculo-scheletic și țesutului conjunctiv	
Artralgie [†]	Frecvență necunoscută
Mialgie [†]	Frecvență necunoscută
Durere la nivelul extremităților [†]	Frecvență necunoscută
Durere de spate [†]	Frecvență necunoscută
Artropatie	Frecvență necunoscută
Tulburări la nivel renal și urinar	
Afectarea funcției renale [†]	Frecvență necunoscută

Reacția adversă	Frecvența reacțiilor adverse
Insuficiență renală acută*	Frecvență necunoscută

*Reacții adverse observate prin supravegherea post-autorizare.

† **Vezi pct. 4.4.**

‡ Vezi Studiul de Siguranță Cardiovasculară *TECOS mai jos*

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Unele reacții adverse au fost observate mai frecvent în studiile în care s-au folosit asocierile dintre sitagliptină și metformină împreună cu alte medicamente antidiabetice decât în studiile în care s-au folosit sitagliptina și metformina în monoterapie. Acestea includ hipoglicemia (foarte frecvent la asocierea cu sulfoniluree și insulină), constipație (frecvent la asocierea cu sulfoniluree), edem periferic (frecvent la asocierea cu pioglitazonă) și durere de cap și uscarea gurii (rar la asocierea cu insulină).

Sitagliptină

În studiile de monoterapie cu sitagliptină 100 mg administrată o dată pe zi comparativ cu placebo, reacțiile adverse raportate au fost durere de cap, hipoglicemie, constipație și amețeli.

La acești pacienți, reacțiile adverse raportate indiferent de relația cu medicamentul au apărut la cel puțin 5% și au inclus infecții ale căilor respiratorii superioare și nazofaringită. În plus, osteoartrita și durerea la nivelul extremităților au fost raportate mai puțin frecvent (>0,5% mai mare în rândul utilizatorilor de sitagliptină decât în grupul de control).

Metformină

Au fost raportate foarte frecvent simptome gastro-intestinale atât în studiile clinice cât și în utilizarea după punerea pe piață a metforminei. Simptome gastro-intestinale precum greața, vărsăturile, diareea, durere abdominală și pierderea apetitului alimentar apar cel mai frecvent la începutul tratamentului și dispar spontan în cele mai multe cazuri. Reacțiile adverse suplimentare asociate cu metformina includ gustul metalic (frecvent); acidoză lactică, tulburări ale funcției hepatice, hepatite, urticarie, eritem și prurit (foarte rar). Tratamentul pe termen lung cu metformină a fost asociat cu scăderea absorbției vitaminei B12 care poate duce foarte rar la un deficit de vitamină B12 semnificativ clinic (de exemplu anemie megaloblastică).

Frecvența categoriilor se bazează pe informațiile prezente în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru metformină disponibil în UE.

Copii și adolescenți

În studiile clinice efectuate cu sitagliptină/metformină la populația pediatrică cu diabet zaharat de tip 2 și cu vârstă cuprinsă între 10 ani și 17 ani, profilul reacțiilor adverse a fost comparabil cu cel observat la adulți. La populația pediatrică tratată sau nu anterior cu insulină, sitagliptina a fost asociată cu un risc crescut de hipoglicemie.

Studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară

Studiul care evaluează efectele cardiovasculare în urma administrării sitagliptinei (TECOS- Tiral Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) a inclus 7.332 pacienți tratați cu sitagliptină, 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea inițială a RFG a fost $\geq 30 < 50$ mL/min/1,73 m²) și 7.339 pacienți tratați cu placebo din populația cu intenție-de-tratament.

Ambele tratamente au fost adăugate la îngrijirea obișnuită care vizează standardele regionale pentru HbA_{1c} și factorii de risc CV. Incidența generală a reacțiilor adverse severe la pacienții care au primit sitagliptină a fost similară cu cea a pacienților care au primit placebo.

În grupul populației cu intenție-de-tratament, dintre pacienții care utilizau insulină și/sau o sulfoniluree la început, incidența hipoglicemiei severe a fost de 2,7% pentru pacienții tratați cu sitagliptină și 2,5% pentru pacienții tratați cu placebo; dintre pacienții care nu au primit insulină și/sau o sulfoniluree la început, incidența hipoglicemiei severe a fost de 1,0% la pacienții tratați cu sitagliptină și 0,7% la pacienții tratați cu placebo. Incidența pancreatitei confirmate a fost de 0,3% la pacienții tratați cu sitagliptină și 0,2% la pacienții tratați cu 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. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48,

Sector 1, București 011478-RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În studiile clinice controlate, cu subiecți sănătoși, au fost administrate doze unice de până la 800 mg sitagliptină. Într-unul dintre studii au fost observate, la o doză de 800 mg sitagliptină, creșteri minime ale QTc, care nu au fost considerate relevante clinic. Nu există experiență în studiile clinice cu doze mai mari de 800 mg. În studii clinice de Fază I cu doze multiple, la administrarea sitagliptinei în doze de până la 600 mg pe zi pe o perioadă de 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 metformină (sau riscurile aferente de acidoză lactică) poate determina acidoză lactică, reprezentând o urgență medicală și trebuie tratată în spital. Metoda cea mai eficientă de eliminare a lactatului și a metforminei este hemodializa.

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

Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate asociază două medicamente antihyperglicemice cu mecanisme de acțiune complementare, pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienții cu diabet

zaharat de tip 2: sitagliptină, un inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) și clorhidratul de metformină, un membru al clasei biguanidelor.

Sitagliptina

Mecanism de acțiune

Sitagliptina 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 endogeni. Prin inhibarea enzimei DPP-4, sitagliptina crește valorile a doi hormoni endogeni 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 IG 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. Sitagliptina 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, sitagliptina diferă de analogii de PGL-1, insulină, sulfoniluree sau meglitinide, biguanide, agoniști de receptor gamma activat de proliferare a peroxizomilor (PPAR γ), inhibitori ai alfa-glucozidazei și analogi amilin.

Într-un studiu clinic de două zile, la pacienți sănătoși, sitagliptina în monoterapie a crescut concentrațiile de PGL-1, în timp ce metformina în monoterapie a crescut concentrațiile active și totale PGL-1 în condiții similare. Administrarea concomitentă de sitagliptină și metformină a avut un efect suplimentar în concentrațiile active ale PGL-1. Sitagliptina, dar nu și metformina, a crescut concentrația activă de PGL-1.

Eficacitate clinică și siguranță

Per total, sitagliptină a îmbunătățit controlul glicemic folosit în monoterapie sau în tratament combinat la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2.

În studii clinice, sitagliptina administrată în monoterapie a îmbunătățit controlul glicemic, asociindu-se cu reducerea semnificativă a valorilor hemoglobinei A1c (HbA1c) și a valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar și postprandial. Reducerea valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar (à jeun - GJ) a fost observată la 3 săptămâni, primul moment în care GJ a fost măsurată. Incidența hipoglicemiei observată la pacienții tratați cu sitagliptină a fost similară cu cea observată pentru placebo. În cursul tratamentului cu sitagliptină, greutatea corporală nu a crescut față de cea inițială. S-a observat îmbunătățirea markerilor surogat ai funcției celulelor beta, inclusiv HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β – Modelul β 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 sitagliptină în asociere cu metformină

Într-un studiu clinic cu durata de 24 săptămâni, controlat cu placebo, conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinei 100 mg o dată pe zi, adăugată la tratamentul neîntrerupt cu metformină, sitagliptina 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 sitagliptină comparativ cu placebo. În acest studiu clinic, incidența hipoglicemiei raportate a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptină, comparativ cu placebo.

Într-un studiu clinic cu design factorial cu durata de 24 săptămâni, controlat cu placebo, administrarea

inițială de sitagliptină 50 mg de două ori pe zi în asociere cu metformină (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 greutateii corporale în cazul administrării sitagliptinei în asociere cu metformină a fost similară cu cea observată la administrarea metforminei în monoterapie sau la administrarea placebo; la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptină 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 sitagliptină în asociere cu metformină și o sulfoniluree

Un studiu clinic cu durata de 24 săptămâni, controlat cu placebo, a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinei (100 mg o dată pe zi) adăugată la glimepiridă (în monoterapie sau în asociere cu metformină). Adăugarea sitagliptinei la glimepiridă și metformină a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici.

Pacienții tratați cu sitagliptină au prezentat o creștere modestă a greutateii corporale (+1,1 kg), comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo.

Studiu clinic cu sitagliptină în asociere cu metformină și un agonist PPAR γ

Un studiu clinic cu durata de 24 de săptămâni a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinei (100 mg o dată pe zi) în asociere cu pioglitazonă și metformină. Asocierea sitagliptinei cu pioglitazonă și metformină a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Schimbarea greutateii corporale față de valoarea inițială a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptină față de cei tratați cu placebo. Incidența apariției hipoglicemiei a fost similară pentru pacienții tratați cu sitagliptină și cei tratați cu placebo.

Studiu clinic cu sitagliptină în asociere cu metformină și insulină

Un studiu clinic cu durata de 24 săptămâni, controlat cu placebo, a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinei (100 mg o dată pe zi) adăugat la insulină (la o doză stabilă de cel puțin 10 săptămâni) în asociere sau nu cu metformină (cel puțin 1.500 mg). La pacienții cărora li s-a administrat insulină premixată, doza medie zilnică a fost de 70,9 U/zi. La pacienții cărora nu li s-a administrat insulină premixată (intermediară/ cu durată lungă de acțiune), doza medie zilnică a fost 44,3 U/zi. Rezultatele provenite de la 73% dintre pacienții cărora li s-a administrat metformină sunt prezentate în Tabelul 2.

Asocierea sitagliptinei cu insulină a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Nu a existat nicio schimbare semnificativă a greutateii corporale față de valoarea inițială în niciunul dintre grupuri.

Tabel 2: Rezultatele HbA1c în studii clinice controlate cu placebo, cu administrarea tratamentului asociat dintre sitagliptină și metformină*

Studiu	Valoarea medie inițială HbA1c	Modificarea medie față de momentul inițial a HbA1c (%)	Modificarea medie cu corecție placebo a HbA1c (%) (95 % CI)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugat la tratament neîntrerupt cu metformină (n=453)	8.0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8; -0,5)

Studiu	Valoarea medie inițială HbA1c	Modificarea medie față de momentul inițial a HbA1c (%)	Modificarea medie cu corecție placebo a HbA1c (%) (95 % CI)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugat la tratament neîntrerupt cu glimepiridă + metformină (n=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1; -0,7)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugat la tratament neîntrerupt cu pioglitazonă+ metformină [¶] (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0; -0,5)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugat la tratament neîntrerupt cu insulină + metformină (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7; -0,4)
Tratament inițial (de două ori pe zi) : sitagliptină 50 mg + metformină 500 mg (n=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8; -1,3)
Tratament inițial (de două ori pe zi) : sitagliptină 50 mg + metformină 1000 mg (n=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3; -1,8)

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

[†] Media celor mai mici pătrate ajustată pentru statusul anterior tratamentului antihyperglicemic și valorii inițiale.

[‡] p<0,001 comparativ cu placebo sau cu tratamentul placebo + asociere.

^{||} HbA_{1c} (%) la săptămâna 24.

[¶] HbA_{1c} (%) la săptămâna 26.

[§] Media celor mai mici pătrate ajustată pentru insulina administrată la Vizita 1 (premixată vs. non-premixată [intermediar sau cu durată lungă de acțiune] și valoarea inițială

Într-un studiu clinic cu durata de 52 săptămâni, care a comparat eficacitatea și siguranța adăugării sitagliptinei 100 mg administrată o dată pe zi sau glipizidei (un derivat de sulfoniluree) la pacienții cu control glicemic inadecvat prin monoterapia cu metformină, sitagliptina a fost similară glipizidei în ceea ce privește reducerea HbA_{1c} (-0,7% modificare medie față de momentul inițial la săptămâna 52, cu HbA_{1c} 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 sitagliptină au întrerupt tratamentul datorită lipsei eficacității față de grupul tratat cu glipizidă. Pacienții care au fost tratați cu sitagliptină au prezentat o reducere medie semnificativă a greutății 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 sitagliptină și deteriorat în tratamentul cu glipizidă. Incidența hipoglicemiei în grupul tratat cu sitagliptină (4,9%) a fost semnificativ mai mică

decât în grupul tratat cu glipizidă (32,0%).

Un studiu clinic cu durata de 24 săptămâni, controlat cu placebo, incluzând 660 de pacienți, a fost conceput să evalueze eficacitatea economisirii insulinei și siguranța sitagliptinei (100 mg o dată pe zi) adăugată la insulina glargină asociată sau nu cu metformină (cel puțin 1.500 mg) în timpul intensificării tratamentului cu insulină. Printre pacienții tratați cu metformină, valoarea inițială HbA1c a fost 8,70% și valoarea inițială a dozei de insulină a fost 37 UI/zi. Pacienții au fost instruiți să își titreze insulina glargină pe baza valorilor glicemiei măsurate cu ajutorul pen-ului pentru insulină. Printre pacienții tratați cu metformină, în săptămâna 24, doza zilnică de insulină a crescut cu 19 UI/zi la pacienții tratați cu sitagliptină și 24UI/zi la pacienții tratați cu placebo. Reducerea valorii HbA1c la pacienții tratați cu sitagliptină, metformină și insulină a fost de -1,35% comparativ cu cea de -0,90% pentru pacienții tratați cu placebo, metformină și insulină, diferența fiind de -0,45% [95% CI: -0,62; -0,29]. Incidența hipoglicemiei a fost de 24,9% pentru pacienții tratați cu sitagliptină, metformină, insulină și de 37,8% pentru pacienții tratați cu placebo, metformină, insulină. Diferența s-a datorat în mare parte unui procent mai mare de pacienți din grupul placebo care au prezentat 3 sau mai multe episoade de hipoglicemie. Nu au fost diferențe în incidența hipoglicemiei severe.

Metformina

Mecanism de acțiune

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

Metformina 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.

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

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

Eficacitate clinică și siguranță

La om, independent de acțiunea sa asupra glicemiei, metformina are efecte favorabile asupra metabolismului lipidelor. Acest efect a fost observat la doze terapeutice în studii clinice controlate, pe termen mediu sau lung: metformina 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 metformină, 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 metformină (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: metformină 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: metformină

- 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: metformină 11 evenimente/1000 pacient-ani, utilizarea exclusivă a regimului alimentar 18 evenimente/1000 pacient-ani, (p=0,01).

TECOS a fost un studiu randomizat cu 14671 pacienți din populația cu intenție-de-tratament cu un HbA1c > 6,5 până la 8,0% la pacienții cu boli cardiovasculare stabile care au primit sitagliptină (7332) 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea inițială eRFG a fost > 30 și < 50 mL/min/1,73 m²) sau placebo (7339) îngrijirea obișnuită care vizează standardele regionale pentru HbA1c și factorii de risc cardiovascular. Pacienții cu un eRFG < 30 mL/min/1,73 m² nu au fost incluși în studiu. Populația studiului include 2.004 pacienți ≥ 75 ani și 3.324 pacienți cu insuficiență renală (eRFG < 60 mL/min/1,73 m²).

În timpul studiului, diferența medie estimată (SD) în HbA1c dintre grupurile tratate cu sitagliptină și cele tratate cu placebo a fost 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); p <0,001.

Obiectivul cardiovascular primar a fost un compus al primei apariții a morții cardiovasculare, infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal sau spitalizarea din cauza anginei instabile. Obiectivele cardiovasculare secundare au inclus moarte cardiovasculară, infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal; prima apariție a componentelor individuale ale compusului primar; mortalitate din toate cauzele și internări în spital pentru insuficiență cardiacă congestivă.

După o supraveghere de până la 3 ani, sitagliptina nu a mai crescut riscul apariției evenimentelor cardiovasculare majore sau riscul spitalizării pentru insuficiență cardiacă atunci când a fost adăugat la îngrijirea uzuală, comparativ cu îngrijirea uzuală fără sitagliptină la pacienții cu diabet zaharat tip 2 (Tabel 3).

Tabel 3:Ratele rezultatelor cardiovasculare compuse și rezultatelor secundare cheie

	Sitagliptină 100		Placeb		Gradul de periculozitate(95% CI)	Valoare a-p [†]
	N (%)	Rata incidentei pentru 100	N (%)	Rata incidentei pentru 100		
Analiză pentru populația cu intenție-de-tratament						
Numărul pacienților	7332		7339			
Obiectivul compusului primar (moarte cardiovasculară, infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal sau spitalizarea din	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001

	Sitagliptină 100		Placeb		Gradul de periculozitate(95% CI)	Valoare a-p [†]
	N (%)	Rata incidentei pentru 100	N (%)	Rata incidentei pentru 100		
Analiză pentru populația cu intenție-de-tratament						
Numărul pacienților	7332		7339			
Obiectivul compusului secundar (moarte cardiovasculară, infarct miocardic non-fatal,	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Rezultat secundar						
Moarte cardiovasculară	380	1,7	366	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Tot infarctul miocardic (fatal și non-fatal)	300	1,4	316	1,5	0,95 (0,81–1,10)	0,487
Toate accidentele vasculare cerebrale (fatale și non-fatal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Spitalizare pentru aneină instabilă	116	0,5	129	0,6	0,90 (0,70–1,15)	0,419
Moarte din orice cauză	547	2,5	537	2,5	1,01 (0,90–1,13)	0,875
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

*rata incidenței pentru 100 de pacienți este calculată astfel $100 \times (\text{numărul total de pacienți cu } \geq 1 \text{ eveniment în timpul perioadei de expunere eligibile raportat la totalul pacienților-anilor de urmărire})$.

[†] bazat pe un model Cox stratificat pe regiune. Pentru obiectivele compusului, valorile-p corespund unui test de non-inferioritate care arată că raportul de periculozitate este mai mic decât 1,3. Pentru toate obiectivele, valorile-p corespund unui test al diferențelor gradelor de periculozitate.

[‡] analiza spitalizării pentru insuficiență cardiacă a fost ajustată pentru cei cu istoric de insuficiență cardiacă la momentul inițial

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a renunțat la obligația de a raporta rezultatele studiilor cu medicamentele de referință care conțin asocierea sitagliptină/metformină în toate subcategoriile populației pediatrice cu diabet zaharat de tip 2 (vezi secțiunea 4.2 pentru informații cu privire la utilizarea la copii și adolescenți).

Siguranța și eficacitatea administrării sitagliptinei în populația pediatrică cu vârstă cuprinsă între 10 și 17 ani cu diabet zaharat de tip 2 și control inadecvat al glicemiei în urma terapiei cu metformină asociat sau nu cu insulină a fost evaluat în 2 studii care au durat peste 54 de săptămâni. Asocierea sitagliptinei (administrată ca sitagliptină + metformină sau sitagliptină + metformină cu eliberare prelungită) a fost comparată cu asocierea unui placebo la metformină sau metformină cu eliberare prelungită.

În timp ce superioritatea reducerii HbA1c a fost demonstrată pentru sitagliptină + metformină / sitagliptină + metformină cu eliberare prelungită față de metformină în săptămâna 20 în analiza combinată a acestor două studii, rezultatele studiilor individuale au fost inconsistente. Mai mult, o eficacitate mai mare pentru sitagliptină + metformină / sitagliptină + metformină cu eliberare prelungită

în comparație cu metformină nu a fost observată în săptămâna 54. Prin urmare, sitagliptină / metformină nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani din cauza eficacității insuficiente (vezi pct. 4.2 pentru informații despre utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Sitagliptină/clorhidrat de metformină

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

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale substanțelor active individuale din Eprocliv 50 mg/1000 mg comprimate filmate.

Sitagliptină

Absorbție

După administrarea orală a unei doze de 100 mg la subiecți sănătoși, sitagliptina a fost rapid absorbită, cu concentrațiile plasmatiche maxime (valoarea mediană a Tmax) înregistrate la 1 până la 4 ore după administrarea dozei, ASC plasmatic mediu de sitagliptină fiind de 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{oră}$, iar Cmax fiind de 950 nM. Biodisponibilitatea absolută a sitagliptinei este de aproximativ 87%. Deoarece administrarea concomitentă cu sitagliptină a unei mese bogate în lipide nu a avut niciun efect asupra parametrilor farmacocinetici, sitagliptina poate fi administrată cu sau fără alimente.

ASC plasmatică de sitagliptină a crescut proporțional cu doza. Relația de proporționalitate cu doza nu s-a stabilit pentru Cmax și C24ore (Cmax a crescut mai mult decât proporțional cu doza, iar C24ore 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 sitagliptină la subiecți sănătoși, este de aproximativ 198 litri. Frațiunea de sitagliptină care se leagă în mod reversibil de proteinele plasmatiche este mică (38%).

Metabolizare

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

După administrarea orală a unei doze de sitagliptină marcat cu [^{14}C], aproximativ 16% din radioactivitate a fost excretată ca metaboliți ai sitagliptinei. 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 sitagliptină. Studiile *in vitro* au indicat faptul că principala enzimă responsabilă de metabolizarea limitată a sitagliptinei este CYP3A4, cu o contribuție a CYP2C8.

Datele *in vitro* au arătat că sitagliptina 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 sitagliptină marcat cu [^{14}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. T1/2 aparent prin eliminare, după administrarea orală

a unei doze de 100 mg sitagliptină, a fost de aproximativ 12,4 ore. Acumularea sitagliptinei după administrarea de doze repetate este minimă. Clearance-ul renal a fost de aproximativ 350 ml/min.

Eliminarea sitagliptinei se produce în principal prin excreție renală și implică mecanismul de secreție tubulară activă. Sitagliptina 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 sitagliptinei. Relevanța clinică a hOAT-3 în transportul sitagliptinei nu a fost încă stabilită. Sitagliptina este, de asemenea, un substrat al glicoproteinei p, care ar putea fi implicată, de asemenea, în medierea eliminării renale a sitagliptinei. Cu toate acestea, ciclosporina, un inhibitor al glicoproteinei p, nu a redus clearance-ul renal al sitagliptinei. Sitagliptina nu este un substrat pentru OCT2 sau OAT1 sau transportorii PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptina nu a inhibat OAT3 (IC₅₀=160 μM) sau transportul mediat de glicoproteina p (până la 250 μM), la concentrații plasmatice terapeutice relevante. Într-un studiu clinic, sitagliptina a avut un efect mic asupra concentrațiilor plasmatice de digoxină indicând faptul că sitagliptina poate fi un inhibitor slab al glicoproteinei p.

Caracteristici la pacienți

Parametrii farmacocinetici ai sitagliptinei 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 sitagliptină (50 mg) la pacienți cu diverse grade de insuficiență renală cronică, comparativ cu subiecți normali sănătoși din lotul de control. Studiul a inclus pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, precum și pacienți cu insuficiență renală în stadii terminale (IRST) în program de hemodializă. În plus, efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii sitagliptinei la pacienții cu diabet de tip 2 formă ușoară, moderată sau severă (incluzând IRST) au fost evaluate folosind analize farmacocinetice ale populației.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFG $\geq 60 < 90$ mL/min) și respectiv la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG $\geq 45 < 60$ mL/min) a fost observată o creștere a ASC plasmatice de sitagliptină de aproximativ 1,2 ori și 1,6 ori comparativ cu subiecții normali din grupul de control. Deoarece creșterile de această magnitudine nu sunt relevante clinic, ajustarea dozelor pentru aceste categorii de pacienți nu este necesară.

La pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG $\geq 30 < 45$ mL/min) a fost observată o creștere de aproximativ 2 ori a ASC plasmatice de sitagliptină, iar la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 mL/min) și la cei cu IRST în program de hemodializă o creștere de aproximativ 4 ori, comparativ cu subiecții normali sănătoși din lotul de control. Sitagliptina a fost îndepărtat în proporție redusă prin hemodializă (13,5% într-o ședință de 3-4 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 sitagliptină. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh > 9). Cu toate acestea, deoarece sitagliptina se elimină în principal renal, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică severă să influențeze farmacocinetica sitagliptinei.

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 sitagliptinei. Subiecții vârstnici (65 la 80 ani) au prezentat concentrații plasmatice de sitagliptină cu aproximativ 19% mai mari, comparativ cu subiecții mai tineri.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica sitagliptinei (monodoză de 50 mg, 100 mg, 200 mg) a fost investigată la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani) cu diabet zaharat de tip 2. La această categorie de populație, ASC a dozei ajustate de sitagliptină în plasmă a fost cu aproximativ 18% mai mică comparativ cu pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2 pentru o doză de 100 mg.

Nu au fost efectuate studii clinice cu sitagliptină la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 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 sitagliptinei, 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.

Metformină

Absorbție

După administrarea orală a unei doze de metformină, Tmax este atins în 2,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat de 500 mg metformină 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 metforminei este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metforminei nu este liniară. La dozele obișnuite de metformină și la schemele obișnuite de dozare, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 24-48 ore și sunt, în general, mai mici de 1 μg/ml. În studii clinice controlate, valorile plasmatice maxime ale metforminei (Cmax) nu au depășit 4 μg/ml, chiar și la doze maxime. Alimentele întârzie ușor și scad gradul absorbției metforminei. 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. Metformina 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 (Vd) a variat între 63-276 L.

Metabolizare

Metformina este excretată sub formă nemodificată în urină. Nu s-au identificat metaboliți la om.

Eliminare

Clearance-ul renal al metforminei este > 400 ml/min, indicând faptul că metformina se elimină prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După administrarea orală a unei doze, timpul aparent terminal de înjumătățire 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 prin eliminare este prelungit, determinând concentrații crescute de metformină în plasmă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii la animale utilizând sitagliptină/clorhidrat de metformină.

În studii cu durată de 16 săptămâni în care câinii au fost tratați fie cu metformină în monoterapie, fie cu o asociere dintre metformină și sitagliptină, nu a fost observată toxicitate suplimentară la utilizarea asocierii. În aceste studii, nivelul la care nu s-a observat niciun efect (no-effect level - NOEL) a fost observat la expuneri la sitagliptină de aproximativ 6 ori expunerea umană și la metformină de aproximativ 2,5 ori expunerea umană.

Următoarele date reprezintă rezultate din studii efectuate individual cu sitagliptină sau metformină.

Sitagliptină

La valori ale expunerii sistemice de 58 ori mai mari decât nivelul de expunere la om au fost observate toxicitate renală și hepatică la rozătoare, în timp ce, la valori de 19 ori mai mari decât nivelul de expunere la om, nu a fost detectat niciun efect. Anomalii ale incisivilor au fost observate la șobolani, la niveluri ale expunerii de 67 ori mai mari decât nivelul clinic de expunere; nivelul la care nu s-a observat niciun efect pentru această anomalie a fost de 58 ori mai mare, pe baza unui studiu la șobolan cu durată de 14 săptămâni. Nu se cunoaște relevanța acestor date pentru specia umană. La niveluri ale expunerii de aproximativ 23 ori mai mari decât nivelul clinic 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 niveluri ale expunerii sistemice de aproximativ 23 ori mai mari decât nivelul de expunere la om a fost observată histologic o foarte ușoară până la ușoară degenerare a mușchilor scheletici. Nivelul la care nu s-a observat niciun efect pentru această anomalie a fost de 6 ori nivelul clinic de expunere.

În studiile preclinice, sitagliptina nu a demonstrat efecte genotoxice. Sitagliptina nu a fost carcinogenă la șoareci. La șobolani s-a înregistrat, la niveluri ale expunerii sistemice de 58 ori mai mari decât nivelul 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 nivelul de expunere pentru care nu s-a observat această anomalie), aceste modificări neoplazice nu sunt considerate relevante pentru om.

La masculii și femelele de șobolan, la care sitagliptina a fost administrată 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, sitagliptina nu a demonstrat reacții adverse.

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

Metformină

Datele preclinice referitoare la metformină 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

Povidonă (E 1201)

Lauril sulfat de sodiu

Celuloză microcristalină (E 460)

Croscarmeloză sodică (E 468)

Stearilfumarat de sodiu

Filmul comprimatului

Hipromeloză (E 464)

Hidroxipropilceluloză (E 463)

Citrat de trietil (E 1505)

Dioxid de titan (E 171)

Talc (E 553b)

Oxid galben de fer (E 172)

Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister transparent din PVC-PE-PVDC/Al.

Blister din OPA-Al-PVC/Al.

Mărimi de ambalaje:

Cutii cu 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 112, 168, 180, 196 comprimate filmate.

Ambalaj multiplu ce conține 168 comprimate filmate (2 cutii a câte 84) și 196 comprimate filmate (2 cutii a câte 98).

Cutii cu 14 x 1, 28 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 112 x 1, 168 x 1, 180 x 1 (2 cutii a câte 90 x 1), 196 x 1, 196 x 1 (2 cutii a câte 98 x 1) comprimate filmate ambalate în blistere pentru eliberarea unei doze unitare.

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

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca, nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459
București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13791/2021/01-54

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023