

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

JUZIMETTE 50 mg/850 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de sitagliptină monohidrat, echivalent cu sitagliptină 50 mg și clorhidrat de metformină 850 mg (echivalent cu metformină 660 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate oblongi, biconvexe, de culoare roz, cu lungime de aproximativ 17,7 mm și grosime de aproximativ 10 mm, cu o suprafață de rupere de culoare albă sau aproape albă delimitată de margini de culoare roz, inscripționate cu „AE3” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentru pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2:

Juzimette este indicat ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic pentru a ameliora controlul glicemic la pacienții controlați necorespunzător cu doza maximă tolerată de metformină în monoterapie sau care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptină și metformină.

Juzimette este indicat în asociere cu o sulfoniluree (adică terapie triplă) ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic la pacienții controlați necorespunzător cu doza maximă tolerată de metformină și o sulfoniluree.

Juzimette este indicat sub formă de terapie triplă în asociere cu un agonist al receptorilor gamma activați de proliferatorul peroxizomilor (PPAR γ) (adică o tiazolidindionă) ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic la pacienții controlați necorespunzător cu doza maximă tolerată de metformină și un agonist PPAR γ .

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza din tratamentul antihiperglicemic cu Juzimette trebuie individualizată în funcție de regimul actual de tratament al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, fără a depăși doza zilnică maximă

recomandată de 100 mg sitagliptină.

Adulți cu funcție renală normală (RFG ≥ 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 sitagliptin administrat sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală 100 mg) la care se adaugă doza de metformin administrată deja.

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

Pentru pacienții la care se înlocuiește administrarea în asociere de sitagliptină și metformină, administrarea Juzimette trebuie inițiată cu dozele de sitagliptină și metformină administrate deja.

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

Doza trebuie să asigure sitagliptină administrată sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doza zilnică totală 100 mg) și o doză de metformină similară dozei administrate deja. Atunci când Juzimette este administrat în asociere cu o sulfoniluree, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

Pentru pacienții controlați inadecvat cu terapia dublă cu doză maximă tolerată de metformină și un agonist PPAR γ

Doza trebuie să asigure sitagliptină sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doza zilnică totală 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 sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală 100 mg) și o doză de metformină similară dozei administrate deja. Atunci când Juzimette se utilizează în asociere cu insulină, trebuie avută în vedere o doză mai mică de insulină pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

Pentru diferitele doze de metformină, Juzimette este disponibil în concentrații ale sitagliptinei de 50 mg și clorhidrat de metformină 850 mg sau clorhidrat de metformină 1000 mg.

Toți pacienții trebuie să își continue dieta recomandată cu o distribuție adecvată a aportului carbohidraților pe parcursul zilei.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară [RFG] ≥ 60 până la < 90 ml/minut), nu este necesară ajustarea dozei. RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformină 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 metformină să fie împărțită în 2-3 prize pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformină la pacienții cu RFG < 60 ml/min, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

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

RFG mL/min	Metformină	Sitagliptină
60-89	<i>Doza maximă zilnică este de 3000 mg. Poate fi avută în vedere 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 de 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 de cel mult jumătate din doza maximă.</i>	<i>Doza zilnică maximă este de 50 mg.</i>
<30	<i>Metformina este contraindicată.</i>	<i>Doza zilnică maximă este de 25 mg.</i>

Insuficiență hepatică

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

Vârstnici

Deoarece metformina și sitagliptina se excretă pe cale renală, Juzimette trebuie utilizat cu prudență odată cu înaintarea în vârstă. Este necesară monitorizarea funcției renale pentru a ajuta prevenirea acidozei lactice asociate cu administrarea metforminei, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4 și 4.4).

Copii și adolescenți

Asocierea dintre sitagliptină cu metformină nu trebuie utilizată la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani din cauza datelor insuficiente privind eficacitatea. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2. Nu au fost efectuate studii privind utilizarea asocierii dintre sitagliptină și metformină la pacienți copii cu vârsta sub 10 ani.

Mod de administrare

Juzimette trebuie administrat de două ori pe zi, în timpul mesei pentru a reduce reacțiile adverse gastrointestinale asociate metforminei.

4.3 Contraindicații

Juzimette 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 (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- precomă diabetică;
- insuficiență renală severă (RFG <30 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 poate provoca hipoxie tisulară, cum sunt:
 - insuficiență cardiacă sau respiratorie,
 - infarct miocardic recent,
 - șoc;
- insuficiență hepatică;
- intoxicație alcoolică acută, alcoolism;
- alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Juzimette nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și nu trebuie utilizat în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu riscul apariției pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Remisiunea pancreatitei a fost observată după întreruperea administrării sitagliptinei (cu sau fără tratament de susținere), dar, foarte rar au fost raportate cazuri de pancreatită necrotică sau hemoragică și/sau deces. În cazul în care se suspectează pancreatita, trebuie întreruptă administrarea Juzimette și a altor medicamente potențial suspecte; dacă este confirmată pancreatita acută, nu trebuie reluată administrarea Juzimette. 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, de boală cardiorespiratorie sau de sepsis. Acumularea de metformină 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 metforminei trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformină. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt: consumul de alcool etilic în exces, 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 urmată de comă. În cazul apariției simptomelor suspectate, pacientul trebuie să întrerupă administrarea metforminei și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin (<7,35), creștere a concentrațiilor plasmatică 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. Juzimette este contraindicat la pacienții cu RFG <30 ml/min și administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală (vezi pct. 4.3).

Hipoglicemie

La pacienții cărora li se administrează Juzimette în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină poate exista riscul apariției hipoglicemiei. Prin urmare, poate fi necesară o scădere a dozei de sulfoniluree sau de insulină.

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave la pacienții tratați cu sitagliptină, după punerea pe piață. Aceste reacții includ anafilaxie, angioedem și afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson. Debutul acestor reacții a avut loc în primele 3 luni de la inițierea tratamentului cu sitagliptină, unele raportări înregistrându-se după administrarea primei doze. Dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate, administrarea Juzimette trebuie întreruptă, trebuie evaluate și alte cauze posibile ale evenimentului și inițiat un tratament alternativ pentru diabet zaharat (vezi pct. 4.8).

Pemfigoid bulos

După punerea pe piață, la pacienții cărora li s-au administrat inhibitori DPP-4, inclusiv sitagliptină, au existat raportări privind pemfigoidul bulos. În cazul în care se suspectează pemfigoid bulos, administrarea Juzimette trebuie întreruptă.

Intervenții chirurgicale

Administrarea Juzimette trebuie întreruptă 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 de substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformină și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea Juzimette trebuie întreruptă înainte de procedura imagistică sau la momentul 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 stării clinice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 controlat anterior

Un pacient cu diabet zaharat de tip 2 bine controlat anterior cu Juzimette la care apar valori anormale la testele de laborator sau la care afecțiunea evoluează clinic (în special boală definită neclar și puțin) trebuie evaluat imediat pentru evidențierea cetoacidozei sau acidozei lactice. Evaluarea trebuie să includă valoarea plasmatică a electroliților și cetonelro, glicemia și, dacă este indicat, pH-ul sangvin, și concentrațiile plasmaticice de lactat, piruvat și metformină. Dacă apare acidoză sub orice formă, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiate alte măsuri de corecție adecvate.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (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 două ori pe zi) nu a modificat în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai metforminei sau aisitagliptinei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea medicamentoasă de ordin farmacocinetic cu Juzimette; cu toate acestea, astfel de studii au fost efectuate utilizând substanțele active individuale, sitagliptină și metformină.

Administrarea concomitentă nu este recomandată

Alcool etilic

Intoxicația cu alcool etilic este asociată cu un risc crescut de apariție a acidozei lactice, în special în cazurile de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică.

Substanțe de contrast iodate

Administrarea Juzimette trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul 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 4.4)..

Asocieri care necesită precauții la 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 metformină, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Administrarea concomitentă de medicamente care interferă cu sistemele obișnuite de transport tubular renal implicate în eliminarea pe cale renală a metforminei (de exemplu, transportorul cationic organic de tip 2 [OCT2] / inhibitori ai efluxului etoxinelor și a mai multor medicamente [MATE] cum sunt ranolazină, vandetanib, dolutegravir și cimetidină) ar putea crește expunerea sistemică la metformin și

riscul de acidoză lactică. Se recomandă evaluarea beneficiilor și riscurilor utilizării concomitente a acestor medicamente. Atunci când sunt administrate concomitent astfel de medicamente, trebuie avute în vedere monitorizarea atentă a glicemiei, ajustarea dozei în limitele dozelor recomandate și modificări ale tratamentului antidiabetic.

Glucocorticoizii (administrați pe cale sistemică și local), beta₂-agoniștii și diureticele au o activitate hiperglicemică intrinsecă. Pacientul trebuie informat și glicemia trebuie monitorizată mai frecvent, în special la începutul tratamentului cu astfel de medicamente. Dacă este necesar, doza de medicament antihiperglicemic trebuie ajustată în timpul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) pot scădea glicemia. Dacă este necesar, doza de medicament antihiperglicemic trebuie ajustată în timpul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

Efectele altor medicamente asupra sitagliptinei

Datele *in vitro* și cele clinice descrise mai jos sugerează că riscul de apariție a unor interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu medicamente administrate concomitent este scăzut. Studiile *in vitro* au arătat că principala enzimă responsabilă de metabolizarea limitată a sitagliptinei este CYP3A4, cu contribuția CYP2C8. La pacienții cu funcție renală normală, metabolizarea, inclusiv prin intermediul CYP3A4, joacă numai un rol minor în clearance-ul sitagliptinei. Metabolizarea poate juca un rol mai important în eliminarea sitagliptinului în contextul insuficienței renale severe sau a bolii renale în stadiu terminal (BRST). Din acest motiv, este posibil ca inhibitorii puternici ai CYP3A4 (și anume, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicină) să modifice farmacocinetica sitagliptinei la pacienții cu insuficiență renală severă sau BRST. Efectul inhibitorilor puternici ai CYP3A4 în contextul insuficienței renale nu a fost evaluat în cadrul unui studiu clinic.

Studiile *in vitro* privind transportul au arătat că sitagliptina este un substrat pentru glicoproteina-p și transportorul-3 alanionului organic (OAT3). Transportul de sitagliptină mediat de OAT3 a fost inhibat *in vitro* de probenecid, deși riscul de interacțiuni semnificative clinic este considerat a fi scăzut. Administrarea concomitentă a inhibitorilor OAT3 nu a fost evaluată *in vivo*.

Ciclosporină: A fost efectuat un studiu pentru a evalua efectul ciclosporinei, un inhibitor puternic al glicoproteinei-p, asupra farmacocineticii sitagliptinei. Administrarea unei doze orale unice de 100 mg sitagliptină în asociere cu o doză orală unică de 600 mg ciclosporină a crescut ASC și C_{max} ale sitagliptineicului aproximativ 29%, respectiv 68%. Aceste modificări ale farmacocineticii sitagliptinei nu au fost considerate semnificative clinic. Clearance-ul renal al sitagliptinei nu a fost modificat în mod semnificativ. Prin urmare, nu se anticipează interacțiuni semnificative cu alți inhibitori ai glicoproteinei p.

Efectele sitagliptinei asupra altor medicamente

Digoxină: Sitagliptina a avut un efect minor asupra concentrațiilor plasmatice de digoxină. După administrarea a 0,25 mg digoxină concomitent cu 100 mg sitagliptină, zilnic, timp de 10 zile, ASC plasmatică a digoxinei a crescut, în medie, cu 11%, iar C_{max} plasmatică, în medie, cu 18%. Nu se recomandă ajustarea dozei de digoxină. Cu toate acestea, pacienții cu risc de toxicitate digitalică trebuie monitorizați în acest sens atunci când sitagliptina și digoxina sunt administrate concomitent.

Datele *in vitro* sugerează că sitagliptina nu inhibă și nici nu induce izoenzimele CYP450. În studiile clinice, sitagliptina nu a modificat 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 transportorul cationic organic (organic cationic transporter, OCT). Sitagliptina poate fi un inhibitor slab al glicoproteinei p *in vivo*.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea sitagliptinei la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitatea asupra funcției de reproducere la administrarea sitagliptinei în doze mari (vezi pct. 5.3).

O cantitate limitată de date sugerează că utilizarea metforminei la femeile gravide nu este asociată cu un risc crescut de malformații congenitale. Studiile efectuate la animale cu metformină nu au indicat efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrionare sau fetale, nașterii sau a dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

Juzimette nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Dacă o pacientă dorește să rămână gravidă sau dacă apare o sarcină, tratamentul trebuie întrerupt și pacienta trebuie trecută pe tratament cu insulină cât mai curând posibil.

Alăptarea

Nu au fost efectuate studii la animale cu asocierea substanțelor active din acest medicament. În cadrul studiilor efectuate cu fiecare substanță activă în parte, atât sitagliptinul cât și metformina s-au excretat în laptele șobolanilor care alăptează. La om, metformina se excretă în laptele matern în cantități mici. Nu se cunoaște dacă sitagliptina se excretă în laptele uman. Prin urmare, Juzimette nu trebuie administrat la femeile care alăptează (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Datele referitoare la animal nu sugerează un efect al tratamentului cu sitagliptină asupra fertilității la masculi și femele. Nu sunt disponibile date la om.

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

Juzimette nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, atunci când se conduc mașini sau se utilizează utilaje, trebuie să se țină cont de faptul că la administrarea de sitagliptină au fost raportate amețeli și somnolență. În plus, pacienții ar trebui să fie avertizați cu privire la riscul apariției hipoglicemiei atunci când Juzimette este utilizat în combinație cu o sulfoniluree sau cu insulină.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu comprimatele filmate Juzimette. Cu toate acestea, a fost demonstrată bioechivalența Juzimette cu sitagliptină și metformină administrate concomitent (vezi pct. 5.2).

Au fost raportate reacții adverse grave, inclusiv pancreatită și reacții de hipersensibilitate.

Hipoglicemia a fost raportată la administrarea în asociere cu o sulfoniluree (13,8%) și insulină (10,9%).

Sitagliptină și metformină

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos (Tabelul 1) ca termeni MedDRA agreeți, în funcție de clasa de organe, aparate și sisteme și de frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvent ($\geq 1/10$); frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvent ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rar ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rar ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 Frecvența reacțiilor adverse observate în urma studiilor clinice controlate cu placebo și după experiența de după punerea pe piață pentru sitagliptină și metformină în monoterapie

Reacție adversă	Frecvența reacției adverse
Tulburări hematologice și limfatice	
trombocitopenie	Rar
Tulburări ale sistemului imunitar	
reacții de hipersensibilitate, inclusiv răspunsuri anafilactice ^{*,†}	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	
hipoglicemie [†]	Frecvent
Tulburări ale sistemului nervos	
somnolență	Mai puțin frecvent
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
boală pulmonară interstițială*	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	
diaree	Mai puțin frecvent
greață	Frecvent
flatulență	Frecvent
constipație	Mai puțin frecvent
dureri la nivelul etajului abdominal superior	Mai puțin frecvent
vărsături	Frecvent
pancreatită acută ^{*,†,‡}	Cu frecvență necunoscută
pancreatită hemoragică și necrotică letală și non-letală ^{*,†}	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
prurit*	Mai puțin frecvent
angioedem ^{*,†}	Cu frecvență necunoscută
erupție cutanată tranzitorie ^{*,†}	Cu frecvență necunoscută
urticarie ^{*,†}	Cu frecvență necunoscută
vasculită cutanată ^{*,†}	Cu frecvență necunoscută
afecțiuni exfoliative ale pielii, inclusiv sindrom Stevens-Johnson ^{*,†}	Cu frecvență necunoscută
pemfigoid bulos*	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	
artralgie*	Cu frecvență necunoscută
mialgie*	Cu frecvență necunoscută
dureri la nivelul extremităților*	Cu frecvență necunoscută
dorsalgie*	Cu frecvență necunoscută
artropatie*	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	

Reacție adversă	Frecvența reacției adverse
insuficiență renală*	Cu frecvență necunoscută
insuficiență renală acută*	Cu frecvență necunoscută

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

† Vezi pct. 4.4.

‡ A se vedea *Studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară* de mai jos.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Unele reacții adverse au fost observate mai frecvent în studiile privind utilizarea în asociere a sitagliptinei și metforminei cu alte medicamente antidiabetice decât în studiile privind sitagliptina și metformina administrate în monoterapie. Acestea au inclus hipoglicemie (foarte frecventă la administrarea asocierii de sulfoniluree sau insulină), constipație (frecventă la administrarea în asociere cu sulfoniluree), edeme periferice (frecventă la administrarea în asociere cu pioglitazonă) și cefalee sau xerostomie (mai puțin frecventă la administrarea cu insulină).

Sitagliptină

Reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice efectuate cu sitagliptină 100 mg administrată o dată pe zi, în monoterapie, comparativ cu placebo, au fost cefalee, hipoglicemie, constipație și amețeli.

Dintre acești pacienți, evenimentele adverse raportate indiferent de relația de cauzalitate cu medicamentele și care apar la cel puțin 5% dintre pacienți au inclus infecții ale căilor respiratorii superioare și rinofaringită. În plus, osteoartrita și durerea la nivelul extremităților au fost raportate mai puțin frecvent (incidență de >0,5% mai mare la utilizatorii de sitagliptină decât cea din grupul de control).

Metformină

În cadrul studiilor clinice și în utilizarea după punerea pe piață a metforminei au fost raportate foarte frecvent simptome gastrointestinale. Simptomele gastrointestinale precum greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și pierdere a apetitului alimentar apar cel mai frecvent la inițierea tratamentului și, în cele mai multe cazuri, se remit spontan. Alte reacții adverse asociate cu metformina includ senzație de gust metalic (frecvent), acidoză lactică, disfuncție hepatică, hepatită, urticarie, eritem și prurit (foarte rar). Tratamentul de lungă durată cu metformină a fost asociat cu o scădere a absorbției vitaminei B₁₂, care poate avea rareori ca rezultat deficitul de vitamina B₁₂ semnificativ clinic (de exemplu anemia megaloblastică).

Grupele de frecvență sunt bazate pe datele disponibile din Rezumatul caracteristicilor produsului disponibil în UE pentru metformină.

Copii și adolescenți

În cadrul studiilor clinice efectuate cu sitagliptină și metformină la pacienții copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 2, cu vârste cuprinse între 10 și 17 ani, profilul reacțiilor adverse a fost, în general, comparabil cu cel observat la adulți. La pacienții copii și adolescenți aflați sau nu sub tratament de fond cu insulină, administrarea sitagliptinei a fost asociată cu un risc crescut de hipoglicemie.

Studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară

Studiul de evaluare a rezultatelor cardiovasculare la administrarea sitagliptinei (TECOS) a inclus 7332 pacienți cărora li s-a administrat sitagliptină, 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea inițială a eRFG a fost ≥ 30 și < 50 ml/minut și $1,73$ m²) și 7339 pacienți tratați cu placebo în populația cu intenție de tratament.

Ambele tratamente au fost adăugate la schema terapeutică obișnuită care vizează standarde regionale pentru valorile HbA_{1c} și factorii de risc cardiovasculari. Incidența generală a evenimentelor adverse grave la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptină a fost similară cu cea observată la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

La populația cu intenție de tratament, dintre 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 sitagliptină și de 2,5% la pacienții cărora li s-a administrat placebo; în rândul pacienților care nu utilizau insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 1,0% la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptină și de 0,7% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Incidența evenimentelor de pancreatită confirmată a fost de 0,3% la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptină și de 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. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agencia 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, efectuate la subiecți sănătoși, au fost administrate doze unice de până la 800 mg sitagliptină. În unul dintre studii, la administrarea unei doze de 800 mg sitagliptină, au fost observate 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 studiile clinice de fază 1, cu administrare de doze repetate, la administrarea sitagliptinei în doze de până la 600 mg pe zi, în intervale de până la 10 zile, și 400 mg pe zi, în intervale de până la 28 zile, nu au fost observate reacții adverse clinice asociate cu doza.

Un supradozaj mare cu metformină (sau în cazul unui risc coexistent de acidoză lactică) poate produce acidoză lactică, care reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital. Cea mai eficientă metodă de îndepărtare a lactatului și a metforminei 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 clinic necesar, 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 electrocardiografe) și, dacă este necesar, instituirea tratamentului de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Juzimette asociază două medicamente antihyperglicemice cu mecanisme de acțiune complementare pentru ameliorarea controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: clorhidrat de sitagliptină, un inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4), și clorhidrat de metformină, membru al clasei biguanide.

Sitagliptină

Mecanism de acțiune

Clorhidratul de sitagliptină 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 sunt o clasă de medicamente care acționează sub formă de hormoni incretinici. Prin inhibarea enzimei DPP-4, sitagliptina determină creșterea valorii a doi hormoni incretinici activi cunoscuți: peptidul 1 glucagon-like (PGL-1) și polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză (IG). Incretinele fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Atunci când concentrațiile glucozei în sânge sunt normale sau crescute, PGL-1 și IG cresc sinteza și eliberarea insulinei din celulele beta pancreatice. În plus, PGL-1 reduce secreția de glucagon din celulele alfa pancreatice, ducând la o producție hepatică mai redusă de glucoză. Atunci când concentrațiile glucozei în sânge sunt mici, eliberarea de insulină nu este stimulată și secreția de glucagon nu este suprimată. Sitagliptina este un inhibitor puternic și înalt selectiv al enzimei DPP-4 și la concentrații terapeutice nu inhibă enzimele înrudite DPP-8 sau DPP-9. Din punct de vedere al structurii chimice și al acțiunii farmacologice, sitagliptina diferă de analogii PGL-1, insulină, sulfoniluree sau meglitinide, biguanide, agoniști al receptorilor gamma activați de proliferare a peroxizomilor (PPAR γ), inhibitori ai alfa-glucozidazei și analogi amilini.

Într-un studiu cu durata de două zile, efectuat la subiecți sănătoși, sitagliptina administrată în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1, în timp ce metformina administrată în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1 și ale PGL-1 total în proporții similare. Administrarea asociată de sitagliptină și metformină a avut un efect aditiv asupra concentrațiilor formei active de PGL-1. Sitagliptina, dar nu și metformina, a crescut concentrațiile formei active de IG.

Eficacitate și siguranță clinică

În general, sitagliptina a îmbunătățit controlul glicemic atunci când a fost utilizată în monoterapie sau sub forma unui tratament în asociere la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2.

În cadrul studiilor clinice, sitagliptina administrată în monoterapie a îmbunătățit controlul glicemic cu reduceri semnificative ale hemoglobinei A_{1c} (HbA_{1c}) și ale glicemiei à jeun și postprandiale. Reducerea glicemiei à jeun (GJ) a fost observată după 3 săptămâni, primul moment în care a fost măsurată GJ. Incidența observată a hipoglicemiei la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptină a fost similară cu 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 a celulelor beta din cadrul testului de toleranță la glucoză cu determinări frecvente.

Studii efectuate cu sitagliptină în asociere cu metformină

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 24 săptămâni, controlat cu placebo, conceput să evalueze eficacitatea și siguranța adăugării sitagliptinei 100 mg o dată pe zi la tratamentul cu metformină, sitagliptina a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici comparativ cu placebo. Modificarea greutății corporale față de momentul inițial a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptină comparativ cu placebo. În acest studiu, incidența hipoglicemiei raportate a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptină, comparativ cu placebo.

În cadrul unui 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 parametrilor glicemici comparativ cu fiecare administrare a acestora în monoterapie. Scăderea greutății corporale în cazul administrării sitagliptinei în asociere cu metformina a fost similară celei observate la administrarea de metformină în monoterapie sau cu placebo; la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptină în monoterapie nu au fost modificări față de valoarea inițială. Incidența hipoglicemiei a fost similară în grupurile de tratament.

Studii efectuate cu sitagliptină în asociere cu metformină și o sulfoniluree

Un studiu cu durată de 24 săptămâni controlat cu placebo a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța adăugării sitagliptinei (100 mg o dată pe zi) la tratamentul cu 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 greutății corporale (+1,1 kg) comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo.

Studii efectuate cu sitagliptină în asociere cu metformină și un agonist al PPAR γ

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

Studii efectuate cu sitagliptină în asociere cu metformină și insulină

Un studiu clinic cu durată de 24 săptămâni, controlat cu placebo, a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinei (100 mg o dată pe zi) adăugată la insulină (la o doză stabilă pentru cel puțin 10 săptămâni), cu sau fără metformină (cel puțin 1500 mg). La pacienții care utilizau insulină premixată, doza zilnică medie a fost de 70,9 UI pe zi. La pacienții care utilizau insulină non-premixată (cu durată de acțiune intermediară/lungă), doza zilnică medie a fost de 44,3 UI pe zi. Datele provenite de la 73% dintre pacienții la care s-a administrat metformină sunt prezentate în Tabelul 2.

Adăugarea sitagliptinei 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.

Tabelul 2. Rezultatele HbA_{1c} în studii controlate cu placebo privind tratament asociat cu sitagliptină și metformină*

Studiul	Valoarea medie inițială HbA _{1c} (%)	Modificarea medie față de momentul inițial a HbA _{1c} (%) [†]	Modificarea medie cu corecție a placebo a HbA _{1c} (%) (ÎÎ 95%)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugată la tratament curent cu metformină ¹ (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†, ‡} (-0,8, -0,5)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugată la tratament curent cu glimepiridă + metformină ¹ (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†, ‡} (-1,1, -0,7)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugată la tratament curent cu pioglitazonă + metformină ¹ (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†, ‡} (-1,0, -0,5)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugată la tratament curent cu insulină + metformină ¹ (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 terapiei antihyperglicemice și valorii inițiale.

[‡] p<0,001 comparativ cu placebo sau placebo + tratament combinat.

[‡] HbA_{1c} (%) în săptămâna 24.

[‡] HbA_{1c} (%) în săptămâna 26.

[§] Media celor mai mici pătrate ajustată pentru utilizarea insulinei la Vizita 1 (pre-mixată comparativ cu non-pre-mixată [cu durată de acțiune intermediară sau lungă]) și valoarea inițială.

În cadrul unui studiu cu durata de 52 săptămâni, conceput pentru a compara eficacitatea și siguranța adăugării sitagliptinei 100 mg o dată pe zi sau a glipizidei (o sulfoniluree) la pacienții cu control glicemic necorespunzător sub tratament cu metformină în monoterapie, sitagliptina a fost similară glipizidei în privința reducerii HbA_{1c} (modificare medie cu -0,7% față de valoarea inițială în săptămâna 52, cu valoarea inițială a HbA_{1c} de aproximativ 7,5% în ambele grupuri). Doza medie de glipizidă utilizată în grupul comparator a fost de 10 mg pe zi, aproximativ 40% dintre pacienți necesitând o doză de glipizidă ≤5 mg/zi pe parcursul studiului. Cu toate acestea, mai mulți pacienți din grupul tratat cu sitagliptină au întrerupt tratamentul din cauza lipsei eficacității, comparativ cu grupul cu glipizidă. Pacienții cărora li s-a administrat sitagliptină au prezentat o scădere medie semnificativă față de valoarea inițială a greutateii corporale (-1,5 kg), comparativ cu o creștere ponderală semnificativă la pacienții la care s-a administrat glipizidă (+ 1,1 kg). Rata proinsulină / insulină din cadrul acestui studiu, un marker al eficacității sintezei și eliberării insulinei, s-a îmbunătățit în cazul tratamentului cu sitagliptină și s-a deteriorat în cazul tratamentului cu glipizidă. Incidența hipoglicemiei în grupul cu sitagliptină (4,9%) a fost semnificativ mai mică față de cea din grupul cu glipizidă (32%).

Un studiu clinic controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, care a inclus 660 pacienți, a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța economisirii insulinei în cazul administrării de sitagliptinei (100 mg o dată pe zi) împreună cu insulină glargin, cu sau fără metformină (cel puțin 1500 mg), în timpul intensificării tratamentului cu insulină. La pacienții cărora li s-a administrat metformină, valoarea inițială a HbA_{1c} 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. La pacienții cărora li s-a administrat metformină, în săptămâna 24, creșterea dozei zilnice de insulină a fost de 19 UI/zi la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptină și de 24 UI/zi la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Reducerea valorii HbA_{1c} la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptină, metformină și insulină a fost de -1,35%, comparativ cu -0,90% la pacienții cărora li s-a administrat placebo, metformină și insulină, o diferență de -0,45% [Î 95%: -0,60, -0,29]. Incidența hipoglicemiei a fost de 24,9% la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptină, metformină și insulină și 37,8% la pacienții cărora li s-a administrat placebo, metformină 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.

Metformină

Mecanism de acțiune

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

Metformina poate acționa prin trei mecanisme:

- prin reducerea producției de glucoză hepatică prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei;
- în mușchi, prin creșterea moderată a sensibilității la insulină, ameliorând captarea și utilizarea periferică a glucozei;
- prin întârzierea absorbției intestinale a glucozei.

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

Metformina mărește 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, 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 serice ale colesterolului total, LDL colesterolului și al trigliceridelor.

Studiul prospectiv UKPDS randomizat (UK Prospective Diabetes Study - Studiu prospectiv al diabetului realizat în Marea Britanie) a stabilit beneficiile pe termen lung ale controlului intensiv al glicemiei în diabetul zaharat de tip 2. Analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali cărora li s-a administrat metformină, după eșecul regimului alimentar ca tratament exclusiv, a indicat:

- o scădere semnificativă a riscului absolut pentru orice complicație asociată diabetului în grupul tratat cu metformină (29,8 evenimente/1000 pacienți-ani), față de tratamentul exclusiv prin regim alimentar (43,3 evenimente/1000 pacienți-ani), $p=0,0023$, și față de grupurile combinate tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie (40,1 evenimente/1000 pacienți-ani), $p=0,0034$;
- o scădere semnificativă a riscului absolut de mortalitate asociată diabetului: metformină 7,5 evenimente/1000 pacienți-ani, regim alimentar exclusiv 12,7 evenimente/1000 pacienți-ani, $p=0,017$;
- o scădere semnificativă a riscului absolut de mortalitate generală: metformină 13,5 evenimente/1000 pacienți-ani, față de tratamentul exclusiv prin regim alimentar 20,6 evenimente/1000 pacienți-ani ($p=0,011$) și față de grupurile combinate tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie 18,9 evenimente/1000 pacienți-ani ($p=0,021$);
- o scădere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformină 11 evenimente/1000 pacienți-ani, regim alimentar exclusiv 18 evenimente/1000 pacienți-ani ($p=0,01$).

TECOS a fost un studiu randomizat, care a inclus 14671 pacienți din populația cu intenție de tratament, cu o valoare a $HbA_{1c} \geq 6,5$ până la 8% cu boală CV confirmată, care au utilizat sitagliptină (7332) 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a eRFG a fost ≥ 30 și < 50 ml/minut și $1,73$ m²) sau placebo (7339) adăugate la schema terapeutică obișnuită care urmărește standardele regionale pentru valorile HbA_{1c} și factorii de risc cardiovasculari. Pacienții cu o valoare a eRFG < 30 ml/minut și $1,73$ m² nu au fost incluși în studiu. Populația de studiu a cuprins 2004 pacienți, cu vârsta ≥ 75 ani, și 3324 pacienți cu insuficiență renală (eRFG < 60 ml/minut și $1,73$ m²).

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

Criteriul final principal de evaluare cardiovasculară a fost o asociere a primei apariții a decesului din cauze cardiovasculare, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru angină instabilă. Criteriile finale secundare de evaluare cardiovasculară au inclus prima apariție a decesului din cauze cardiovasculare, 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 monitorizare de 3 ani, atunci când a fost adăugată la schema terapeutică obișnuită, sitagliptina nu a crescut riscul de reacții adverse cardiovasculare majore sau riscul de

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

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

	Sitagliptină 100 mg		Placebo		Risc relativ (ÎÎ 95%)	Valoar e p [†]
	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient- ani*	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient- ani*		
Analiza în populația cu intenție de tratament						
Număr de pacienți	7332		7339			
Criterii finale principale compuse (deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal, sau spitalizare pentru angină instabilă)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Criterii finale secundare compuse (deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, sau accident vascular cerebral neletal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Rezultat secundar						
Deces cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Toate tipurile de infarct miocardic (letal și neletal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Toate tipurile de accident vascular cerebral (letal și neletal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Spitalizare pentru angină instabilă	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Deces din alte cauze	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	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 la 100 pacient-ani este calculată ca $100 \times$ (numărul total de pacienți care prezintă ≥ 1 eveniment pe parcursul perioadei de expunere eligibile pe numărul total de pacient-ani de monitorizare).

[†] 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.

[‡] 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 medicamentul de referință care conține asocierea sitagliptină/metformină 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 sitagliptinei la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani cu diabet zaharat de tip 2 și control glicemic inadecvat prin administrarea metforminei cu sau fără insulină, a fost evaluată în cadrul a două studii cu durată de 54 săptămâni. Adăugarea sitagliptinei (administrată sub formă de sitagliptină + metformină sau sitagliptină + metformină cu eliberare extinsă (extended release (XR)) a fost comparată cu adăugarea placebo la tratamentul cu metformină sau metformină XR.

Deși superioritatea în privința reducerii HbA_{1c} a fost demonstrată pentru sitagliptină + metformină / sitagliptină + metformină XR comparativ cu metformină, în săptămâna 20, în analiza datelor extrase din aceste două studii, rezultatele fiecărui studiu separat au fost inconsistente. Mai mult, în săptămâna 54 nu a fost observată o eficacitate mai mare pentru sitagliptină + metformină / sitagliptină + metformină XR comparativ cu metformină. Prin urmare, Juzimette nu trebuie utilizat la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 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

Juzimette

Un studiu de bioechivalență efectuat la subiecți sănătoși a demonstrat bioechivalența comprimatelor care conțin asocierea clorhidrat de metformină/sitagliptină pentru administrarea concomitentă a clorhidratului de metformină și sitagliptinei în comprimate individuale.

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

Sitagliptină

Absorbție

După administrarea orală a unei doze de 100 mg la subiecți sănătoși, sitagliptina a fost absorbită rapid, cu concentrații plasmatice maxime (t_{max} median) care apar 1 până la 4 ore după administrarea dozei, ASC plasmatică medie a sitagliptinei a fost de 8,52 $\mu\text{M}\times\text{h}$, C_{max} a fost de 950 nM. Biodisponibilitatea absolută a sitagliptinei este de aproximativ 87%. Deoarece administrarea sitagliptinei împreună cu o masă bogată în grăsimi nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii, sitagliptina poate fi administrată cu sau fără alimente.

ASC plasmatică a sitagliptinei a crescut într-o manieră proporțională cu doza. Proporționalitatea cu doza nu a fost stabilită pentru C_{max} și C_{24h} (C_{max} a crescut într-o manieră mai mare decât proporțional cu doza și C_{24h} a crescut într-o manieră mai mică decât proporțional cu doza).

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru după o singură doză intravenoasă de 100 mg sitagliptină, la subiecți sănătoși, este de aproximativ 198 litri. Frația de sitagliptină legată în mod reversibil de proteinele plasmatice este scăzută (38%).

Metabolizare

Sitagliptina este eliminată, în principal, nemetabolizată în urină, iar metabolizarea constituie o cale minoră de eliminare. Aproximativ 79% din sitagliptină se excretă nemetabolizată în urină.

În urma unei doze orale de sitagliptină marcată cu [¹⁴C], aproximativ 16% din radioactivitate a fost excretată sub formă de metaboliți ai sitagliptinei. Au fost detectați șase metaboliți în cantități foarte mici, care nu se preconizează că vor contribui la activitatea inhibitorie DPP-4 a sitagliptinei. Studiile *in vitro* au indicat faptul că enzima primară responsabilă de metabolizarea limitată a sitagliptinei a fost CYP3A4, cu contribuția CYP2C8.

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

Eliminare

După administrarea unei doze orale de sitagliptină marcată cu [¹⁴C] la subiecți sănătoși, aproximativ 100% din radioactivitatea administrată a fost eliminată în fecale (13%) sau urină (87%) în decurs de o săptămână de la administrare. Timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare $t_{1/2}$, după o doză orală de sitagliptină 100 mg, a fost de aproximativ 12,4 ore. Sitagliptina se acumulează doar la nivel minim, la administrarea de doze multiple. Clearance-ul renal a fost de aproximativ 350 ml/minut.

Eliminarea sitagliptinei are loc, în principal, pe cale renală și implică secreție tubulară activă. Sitagliptina este un substrat pentru transportorul-3 de anioni organici uman (hOAT-3), care poate fi implicat în eliminarea renală a sitagliptinei. Relevanța clinică a hOAT-3 în transportul sitagliptinei nu a fost stabilită. Sitagliptina este, de asemenea, un substrat al glicoproteinei p, care poate fi, de asemenea, implicată 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 transportorii OCT2 sau OAT1 sau PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptina nu a inhibat transportul mediat de OAT3 (IC₅₀=160 μm) sau glicoproteina p (până la 250 μm), la concentrații plasmatice relevante din punct de vedere terapeutic. Într-un studiu clinic, sitagliptina a avut un efect minor asupra concentrațiilor plasmatice ale digoxinei, ceea ce a indicat că sitagliptina poate fi un inhibitor slab al glicoproteinei p.

Caracteristici la pacienți

Farmacocinetica sitagliptinei a fost, în general, similară la subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Insuficiență renală

S-a efectuat un studiu deschis, cu doză unică, pentru a evalua farmacocinetica unei doze reduse de sitagliptină (50 mg) la pacienții cu diferite grade de insuficiență renală cronică comparativ cu subiecți sănătoși, normali, din grupul de control. Studiul a inclus pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, precum și pacienți cu BRST care efectuau hemodializă. În plus, efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii sitagliptinei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (inclusiv BRST) au fost evaluate folosind analize farmacocinetice populaționale.

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

Valorile ASC plasmatice a sitagliptinei au 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 efectuau hemodializă. Sitagliptina a fost eliminată la un nivel redus prin hemodializă (13,5% într-o ședință de hemodializă cu durata cuprinsă între 3 și 4 ore, inițiată la 4 ore după administrarea dozei).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptină la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor Child-Pugh <9). Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh >9). Cu toate acestea, deoarece sitagliptina este, în principal, eliminată pe cale renală, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică severă să afecteze farmacocinetica sitagliptinei.

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Vârșta nu a avut un impact clinic semnificativ asupra farmacocineticii sitagliptinei pe baza unei analize farmacocinetice populaționale a datelor provenite din studiile de fază 1 și fază 2. Subiecții vârstnici (cu vârșta cuprinsă între 65 și 80 ani) au prezentat concentrații plasmatice de sitagliptină cu aproximativ 19% mai mari comparativ cu subiecții mai tineri.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica sitagliptinei (doză unică de 50 mg, 100 mg sau 200 mg) a fost investigată la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani), cu diabet zaharat de tip 2. În această categorie de populație, ASC plasmatică a sitagliptinei ajustată în funcție de doză a fost cu aproximativ 18% mai mică comparativ cu pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2, la administrarea unei doze de 100 mg. Nu au fost efectuate studii cu sitagliptină la pacienții copii cu vârsta sub 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 niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii sitagliptinei, pe baza unei analize compuse a datelor farmacocinetice din studiile de fază 1 și a unei analize farmacocinetice populaționale privind datele provenite din studiile de fază 1 și 2.

Metformină

Absorbție

În urma administrării orale a unei doze de metformină, t_{max} este atins după aproximativ 2,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat cu 500 mg metformină este de aproximativ 50-60% la subiecții sănătoși. În urma administrării orale a unei doze, fracțiunea neabsorbită regăsită în fecale a fost de 20-30%.

În urma administrării orale, absorbția metforminei este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metforminei este nonliniară. La dozele și schemele de administrare obișnuite ale metforminei, 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 metforminei (C_{max}) nu au depășit 5 $\mu\text{g/ml}$, chiar și la doze maxime.

Alimentele întârzie și scad puțin procentul de absorbție al metforminei. În urma administrării unei doze de 850 mg, concentrațiile plasmatice maxime au fost cu 40% mai mici, ASC a scăzut cu 25%, iar timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime a fost prelungit cu 35 minute. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei scăderi.

Distribuție

Proporția de legare de proteinele plasmatice este neglijabilă. Metformina se repartizează în eritrocite. Concentrația maximă în sânge este mai mică decât concentrația maximă în plasmă și apare aproximativ în același timp cu aceasta. Eritrocitele reprezintă, cel mai probabil, un compartiment secundar de distribuție. Volumul mediu de distribuție (V_d) s-a situat între 63-276 litri.

Metabolizare

Metformina se excretă nemetabolizată 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. În urma administrării orale a unei doze, timpul terminal aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore. Când funcția renală este redusă, clearance-ul renal scade proporțional cu cel al creatininei și astfel timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit, conducând la concentrații crescute de metformină în plasmă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii cu Juzimette la animale.

În cadrul unor studii cu durată de 16 săptămâni, în care s-a administrat la câini fie metformină în monoterapie, fie asocierea de metformină cu sitagliptină, nu s-au identificat alte toxicități asociate acestei combinații. NOEL din aceste studii a fost observat la expuneri la sitagliptină de aproximativ 6 ori expunerea la om și la metformină de aproximativ 2,5 ori expunerea la om.

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

Sitagliptină

A fost observată toxicitate renală și hepatică la rozătoare, la valori de expunere sistemică de 58 ori mai mari decât nivelul de expunere la om, în timp ce nivelul de expunere fără efecte a fost identificat ca fiind de 19 ori mai mare decât nivelul de expunere la om. Au fost observate anomalii ale dinților incisivi la șobolan, la niveluri de expunere de 67 ori mai mari decât nivelul de expunere clinică; nivelul de expunere la care nu au apărut efecte a fost de 58 ori mai mare, conform unui studiu efectuat la șobolan, cu durata de 14 săptămâni. Nu se cunoaște relevanța acestor constatări la om. La câine, la niveluri de expunere de aproximativ 23 ori mai mari decât nivelul de expunere clinică, au fost observate semne fizice tranzitorii, asociate tratamentului, dintre care unele sugerează toxicitate neurologică, cum sunt respirație cu gura deschisă, salivare, vărsături spumoase albe, ataxie, tremor, activitate scăzută și/sau postură cifotică. În plus, s-a observat histologic o degenerare a musculaturii scheletice, de la foarte ușoară până la ușoară, la doze care determină niveluri de expunere sistemică de aproximativ 23 ori nivelul de expunere la om. Un nivel la care nu apar efecte pentru aceste constatări a fost identificat la o expunere de 6 ori nivelul expunerii clinice.

În studiile preclinice, sitagliptina nu a demonstrat proprietăți genotoxice. Sitagliptina nu a fost carcinogenă la șoarece. La șobolan, a existat o incidență crescută a adenoamelor și a carcinoamelor hepatice la niveluri de expunere sistemică de 58 ori mai mari decât nivelul de expunere la om. Deoarece s-a demonstrat că hepatotoxicitatea se corelează cu inducerea neoplaziei hepatice la șobolan, această incidență crescută a tumorilor hepatice la șobolan a fost probabil secundară toxicității hepatice cronice, la această doză mare. Datorită marjei ridicate de siguranță (de 19 ori la acest nivel la care nu apar efecte), aceste modificări neoplazice nu sunt considerate relevante pentru om.

Nu au fost observate efecte adverse ale tratamentului asupra fertilității la șobolanii masculi și femele cărora li s-a administrat sitagliptină înainte și pe tot parcursul împerecherii.

Într-un studiu de dezvoltare prenatală și postnatală, efectuat la șobolan, sitagliptina nu a demonstrat efecte adverse.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere au arătat o incidență ușor crescută, asociată tratamentului, a malformațiilor toracice fetale (absența unor coaste, hipoplazie și coaste ondulate) la puii de șobolan, la niveluri de expunere sistemică de peste 29 ori mai mari decât nivelurile de expunere la om. La iepuri, a fost observată toxicitate maternă la niveluri de expunere de peste 29 ori mai mare decât nivelurile de expunere la om. Datorită marjelor ridicate de siguranță, aceste constatări nu sugerează un risc relevant pentru reproducere la om. Sitagliptina este secretată în cantități considerabile în laptele șobolanilor care alăptează (raportul lapte/plasmă: 4:1).

Metformină

Datele non-clinice referitoare la metformină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină tip 101
Povidonă K29/32
Stearilfumarat de sodiu
Laurilsulfat de sodiu

Film:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E 1203)
Macrogol 3350 (E 1521)

Talc (E553b)
Dioxid de titan (E 171)
Oxid de fer roșu (E 172)
Oxid de fer negru (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere albe, opace, din PVC-PE-PVDC/Al. Blisterele sunt ambalate în cutii din carton, împreună cu Prospectul.

Mărimi de ambalaj: Cutii cu 28, 30, 56, 60, 98, 120, 196 comprimate filmate sau în pachete multiple care conțin 196 (2 cutii a câte 98) comprimate filmate.

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

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105
540306 Târgu-Mureș
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14246/2022/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2022