

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jivolar 50 mg/850 mg comprimate filmate

Jivolar 50 mg/1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Jivolar 50 mg/850 mg comprimate filmate

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

Jivolar 50 mg/1000 mg comprimate filmate

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Jivolar 50 mg/850 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare roz, biconvexe, netede pe o față și marcate cu „MC” pe cealaltă față, cu dimensiuni de aproximativ 9,8 x 20,1 mm.

Jivolar 50 mg/1000 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare roșu cărămiziu, biconvexe, netede pe o față și marcate cu logo-ul Medochemie pe cealaltă față, cu dimensiuni de aproximativ 10,2 x 21,2 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentru pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2:

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

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

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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

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

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

Pentru pacienți la care se înlocuiește administrarea în asociere de sitagliptin și metformin

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Grupurile speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

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

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

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

Insuficiență hepatică

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

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

Orice tip de acidoză metabolică acută (cum sunt acidoză lactică, cetoacidoză diabetică).

Precomă diabetică.

Insuficiență renală severă (RFG $<$ 30 ml/minut) (vezi pct. 4.4).

Condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, cum sunt:

- deshidratare,
- infecție severă,

- șoc,
- administrare intravasculară de substanțe de contrast iodate (vezi pct. 4.4);

Boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum este:

- insuficiență cardiacă sau respiratorie,
- infarct miocardic recent,
- șoc;

Insuficiență hepatică.

Intoxicație alcoolică acută, alcoolism.

Alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

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

Pancreatita acută

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

Acidoză lactică

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

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

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

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

Funcția renală

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

Hipoglicemie

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

Reacții de hipersensibilitate

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

Pemfigoid bulos

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

Intervenție chirurgicală

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

Administrarea unei substanțe de contrast iodate

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

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

Un pacient cu diabet zaharat de tip 2 bine controlat în prealabil cu Jivolar, 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.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

Utilizarea concomitentă nu este recomandată

Alcool

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

Substanțe de contrast iodate

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

Asocieri care necesită precauții pentru utilizare

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază (COX) II, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformină, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

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

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

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

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

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

Ciclosporină

A fost efectuat un studiu clinic pentru evaluarea efectului ciclosporinei, un inhibitor puternic al glicoproteinei p, asupra farmacocineticii sitagliptinului. Administrarea unei doze orale unice de 100 mg sitagliptin concomitent cu o doză orală unică de 600 mg ciclosporină a crescut ASC și C_{max} ale sitagliptinului cu aproximativ 29 %, respectiv cu aproximativ 68 %. Aceste modificări ale

farmacocineticii sitagliptinului nu au fost considerate semnificative clinic. Clearance-ul renal al sitagliptinului nu s-a modificat în mod semnificativ. Prin urmare, nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative cu alți inhibitori ai glicoproteinei p.

Efectele sitagliptinului asupra altor medicamente

Digoxină:

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Sitagliptin și metformin

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos (Tabelul 1) utilizând terminologia MedDRA pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Reacție adverse	Frecvența reacției adverse
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
țrombocitopenie	Rare
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Reacții de hipersensibilitate, incluzând răspunsuri anafilactice*, †	Frecvență necunoscută
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
Hipoglicemie†	Frecvente
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Somnolență	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Boală pulmonară interstițială*	Frecvență necunoscută
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Greață	Frecvente
Flatulență	Frecvente
Vărsături	Frecvente
Diaree	Mai puțin frecvente
Constipație	Mai puțin frecvente
Durere la nivelul abdomenului superior	Mai puțin frecvente
Pancreatită acută*, †, †	Frecvență necunoscută
Pancreatită hemoragică și necrotică letală și non letală*, †	Frecvență necunoscută
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Prurit *	Mai puțin frecvente
Angioedema*, †	Frecvență necunoscută
Erupecie cutanată tranzitorie*, †	Frecvență necunoscută
Urticaria *, †	Frecvență necunoscută
Vasculită cutanată *, †	Frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate exfoliative, inclusive sindromul Stevens-Johnson*, †	Frecvență necunoscută
Pemfigoid bulos*	Frecvență necunoscută

<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Artralgie*	Frecvență necunoscută
Mialgie*	Frecvență necunoscută
Durere la nivelul extremităților *	Frecvență necunoscută
Dorsalgie*	Frecvență necunoscută
Artropatie*	Frecvență necunoscută
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
Insuficiență renală*	Frecvență necunoscută
Insuficiență renală acută*	Frecvență necunoscută

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

† Vezi pct. 4.4.

‡ Vezi mai jos studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

Sitagliptin

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

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

Metformin

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

Copii și adolescenți

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

Studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară

Studiul care evaluează efectele cardiovasculare în urma administrării sitagliptin (TECOS) a inclus 7332 pacienți cărora li s-a administrat sitagliptin, 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a RfC a fost ≥ 30 și < 50 ml/minut/1,73 m²), și 7339 pacienți tratați cu placebo din populația în atenție de tratament. Ambele tratamente au fost adăugate la schema terapeutică obișnuită

care urmărește standardele regionale pentru valorile HbA1c și factorii de risc CV. Incidența globală a evenimentelor adverse grave la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin a fost similară cu cea în cazul pacienților care au utilizat placebo.

În populația în intenție de tratament, printre pacienții care utilizau insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 2,7% la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin și 2,5% la pacienții cărora li s-a administrat placebo; printre pacienții care nu au utilizat insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 1% la pacienții tratați cu sitagliptin și 0,7% la pacienții tratați cu placebo. Incidența evenimentelor confirmate de apariție a pancreatitei a fost de 0,3% la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin și 0,2% la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la

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: <http://www.anm.ro>

4.9 Supradozaj

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

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

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

În cazul supradozajului, este rezonabilă aplicarea măsurilor obișnuite de susținere, de exemplu îndepărtarea substanței neabsorbite din tractul gastro-intestinal, monitorizare clinică (inclusiv efectuarea unei electrocardiografe) 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.

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

Sitagliptin

Mecanism de acțiune

Fosfat de sitagliptin este un inhibitor puternic și înalt selectiv al enzimei dipeptidil peptidază 4 (DPP-4), activ pe cale orală, utilizat în tratamentul diabetului zaharat de tip 2. Inhibitorii DPP-4 reprezintă o clasă de medicamente care acționează sub formă de hormoni incretinici. Prin inhibarea enzimei DPP-4, sitagliptinul crește valorile a doi hormoni incretinici activi cunoscuți, peptidul 1 glucagon-like (PGL-1) și polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză (IG). Acești hormoni fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Când concentrațiile glucozei în sange 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. Sitagliptinul este un inhibitor puternic și înalt selectiv al enzimei DPP-4, iar la concentrații terapeutice nu inhibă enzimele inrudite DPP-8 sau DPP-9. În ceea ce privește structura chimică și acțiunea farmacologică, sitagliptinul diferă de analogii de PGL-1, insulină, sulfoniluree sau meglitinide, biguanide, agoniști de receptor gamma activat de proliferare a peroxizomilor (PPAR γ), inhibitori ai alfa-glucozidazei și analogi amilin.

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

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

Într-un studiu clinic cu design factorial cu durata de 24 săptămâni, controlat cu placebo, administrarea inițială de sitagliptin 50 mg de două ori pe zi în asociere cu metformin (500 mg sau 1000 mg de două

ori pe zi) a determinat îmbunătățiri semnificative ale valorilor parametrilor glicemici, comparativ cu fiecare administrare a acestora în monoterapie. Scăderea greutateii corporale în cazul administrării sitagliptinului în asociere cu metformin a fost similară cu cea observată la administrarea metforminei în monoterapie sau la administrarea placebo; la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin în monoterapie nu s-a înregistrat nicio modificare față de valoarea inițială. Incidența hipoglicemiei în cadrul grupurilor de tratament a fost similară.

Studiu clinic cu sitagliptin în asociere cu metformin și o sulfoniluree

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

Studiu clinic cu sitagliptin în asociere cu metformin și un agonist PPAR γ

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

Studiu clinic cu sitagliptin în asociere cu metformin și insulină

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

*Tabel 2: Rezultatele HbA_{1c} în studii clinice controlate cu placebo, cu administrarea tratamentului asociat dintre sitagliptin și metformin**

<i>Studiu</i>	<i>Valoarea medie inițială HbA_{1c} (%)</i>	<i>Modificarea medie față de momentul inițial a HbA_{1c} (%)</i>	<i>Modificarea medie cu corecție placebo a HbA_{1c} (%) (ÎI 95%)</i>
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la tratament neîntrerupt cu metformin [%] (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8; -0,5)
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la tratament neîntrerupt cu glimepiridă + metformin [%] (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1; -0,7)

Sitagliptin 100 mg o data pe zi adăugat la terapie neintreruptă cu pioglitazonă + metformin¶ (N=152)	8,8	-1,2†	-0,7 †,‡ (-1,0; -0,5)
Sitagliptin 100 mg o data pe zi adăugat la terapie neintreruptă cu insulină + metformin% (N=223)	8,7	-0,7†	-0,5 †,‡ (-0,7; -0,4)
Tratament inițial (de două ori pe zi)%: sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4†	-1,6 †,‡ (-1,8; -1,3)
Tratament inițial (de două ori pe zi)%: sitagliptin 50 mg + metformin 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.

% HbA1c (%) la săptămâna 24.

¶ HbA1c (%) la săptămâna 26.

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

Într-un studiu clinic cu durata de 52 săptămâni, care a comparat eficacitatea și siguranța adăugării sitagliptinului 100 mg administrat o dată pe zi sau glipizidei (o sulfoniluree) la pacienții cu control glicemic inadecvat prin monoterapia cu metformin, sitagliptinul a fost similar glipizidei în ceea ce privește reducerea HbA1c (-0,7 % modificare medie față de momentul inițial la săptămâna 52, cu HbA1c la momentul inițial de aproximativ 7,5 % în ambele grupuri). Doza medie de glipizidă utilizată în grupul comparator a fost de 10 mg pe zi cu aproximativ 40 % dintre pacienți necesitând o doză de glipizidă □ 5 mg pe zi de-a lungul studiului. Cu toate acestea, mai mulți pacienți din grupul tratat cu sitagliptin au intrerupt tratamentul datorită lipsei eficacității față de grupul tratat cu glipizidă. Pacienții care au fost tratați cu sitagliptin au prezentat o reducere medie semnificativă a greutatei corporale față de valoarea inițială (-1,5 kg), comparativ cu o creștere semnificativă în greutate a pacienților cărora li s-a administrat glipizidă (+1,1 kg). În acest studiu, raportul proinsulină/insulină, un marker al eficienței sintezei și eliberării insulinei, a fost îmbunătățit cu sitagliptin și deteriorat în tratamentul cu glipizidă. Incidența hipoglicemiei în grupul tratat cu sitagliptin (4,9 %) a fost semnificativ mai mică decât în grupul tratat cu glipizidă (32,0 %).

Un studiu clinic controlat cu placebo cu durata de 24 săptămâni, care a inclus 660 de pacienți, a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța economisirii insulinei în cazul administrării de sitagliptin (100 mg o dată pe zi) împreună cu insulină glargin cu sau fără metformin (cel puțin 1500 mg) în timpul intensificării tratamentului cu insulină. În randul pacienților care luau metformin, valoarea inițială a HbA1c a fost 8,70% și valoarea inițială a dozei de insulină a fost 37 UI/zi. Pacienții au fost instruiți să-și determine doza de insulină glargin pe baza valorilor glicemiei din sângele capilar în condiții de repaus alimentar. În randul pacienților care luau metformin, la săptămâna 24, creșterea dozei zilnice de insulină a fost de 19 UI/zi la pacienții tratați cu sitagliptin și de 24 UI/zi la pacienții tratați cu placebo. Reducerea valorii HbA1c la pacienții tratați cu sitagliptin, metformin și insulină a

fost de -1,35%, comparativ cu -0,90% la pacienții tratați cu placebo, metformin și insulină, o diferență de -0,45% [Î 95%: -0,62, -0,29]. Incidența hipoglicemiei a fost de 24,9% la pacienții tratați cu sitagliptin, metformin și insulină și 37,8% la pacienții tratați cu placebo, metformin și insulină. Diferența s-a datorat în principal unui procent mai mare al pacienților din grupul placebo care au experimentat 3 sau mai multe episoade de hipoglicemie (9,1 comparativ cu 19,8%). Nu a existat nicio diferență privind incidența hipoglicemiei severe.

Metformin

Mecanism de acțiune

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

Metformin 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.

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

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

TECOS a fost un studiu randomizat cu 14671 pacienți din populația cu intenție-de-tratament cu un HbA1c > 6,5 până la 8,0% la pacienții cu boli cardiovasculare stabile cărora li s-a administrat sitagliptin (7332) 100 mg pe zi (sau 50 mg zilnic dacă valoarea inițială eRFG a fost > 30 și < 50 ml/min/1,73 m²) sau placebo (7339) adăugate la schema terapeutică obișnuită care urmărește 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 globală medie estimată (SD) în HbA1c dintre grupurile tratate cu sitagliptin și cele tratate cu placebo a fost 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

Criteriul final principal de evaluare cardiovasculară a fost o asociere a primei apariții de deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral 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, sitagliptin 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 sitagliptin la pacienții cu diabet zaharat tip 2 (Tabel 3).

Tabel 3: Ratele rezultatelor cardiovasculare compuse și rezultatelor secundare cheie

	Sitagliptin 100		Placebo		Indice de risc (95% Î)	Valoarea -p†
	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient-ani*	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient-ani*		
<i>Analiza în populația în intenție de tratament</i>						
<i>Număr de pacienți</i>	7332		7339			
<i>Criterii finale principale compuse</i> (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
<i>Criterii finale secundare compuse</i> (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
Efecte secundare						
Deces cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5)	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 urmărire).

† 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 initial.

Copii și adolescenți

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

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

În timp ce superioritatea în ceea ce privește reducerea valorii HbA1c a fost demonstrată pentru sitagliptin + metformin/ sitagliptin + metformin XR comparativ cu metformină, la săptămâna 20, în analiza cumulativă a acestor două studii, rezultatele din studiile individuale au fost inconsecvente. În plus, nu a fost observată o eficacitate mai mare pentru sitagliptin + metformin/ sitagliptin + metformin XR comparativ cu metformin, la săptămâna 54. Prin urmare, Jivolar nu trebuie utilizat la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani din cauza dovezilor insuficiente cu privire la eficacitate (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Sitagliptin/ Metformin

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

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale substanțelor active individuale din această combinație.

Sitagliptin

Absorbție

După administrarea orală a unei doze de 100 mg la subiecți sănătoși, sitagliptinul a fost rapid absorbit, cu concentrațiile plasmatic maxime (valoarea mediană a T_{max}) înregistrate la 1 până la 4 ore după administrarea dozei, ASC plasmatic mediu al sitagliptinului fiind de $8,52 \mu M \cdot oră$, iar C_{max} fiind de 950 nM. Biodisponibilitatea absolută a sitagliptinului este de aproximativ 87 %. Deoarece administrarea concomitentă cu sitagliptin a unei mese bogate în lipide nu a avut niciun efect asupra parametrilor farmacocinetici, sitagliptinul poate fi administrat cu sau fără alimente.

ASC plasmatic al sitagliptinului a crescut proporțional cu doza. Relația de proporționalitate cu doza nu s-a stabilit pentru C_{max} și C_{24ore} (C_{max} a crescut mai mult decât proporțional cu doza, iar C_{24ore} a crescut mai puțin decât proporțional cu doza).

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă a unei doze

unice de 100 mg sitagliptin la subiecți sănătoși, este de aproximativ 198 litri. Frațiunea de sitagliptin care se leagă în mod reversibil de proteinele plasmatice este mică (38 %).

Metabolizare

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

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

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

Eliminare

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

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

Caracteristici la pacienți

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

Insuficiență renală

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

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

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

Insuficiență hepatică

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

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

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

Alte caracteristici ale pacienților

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

Metformin

Absorbție

După administrarea orală a unei doze de metformin, T_{max} este atins în 2,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat de 500 mg metformin este de aproximativ 50-60 % la subiecții sănătoși. După administrarea orală a unei doze, fracția neabsorbită regăsită în materiile fecale a fost de 20-30 %. După administrarea orală, absorbția metforminului este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metforminului nu este liniară. La dozele obișnuite de metformin și la schemele obișnuite de administrare a dozelor, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 24-48 ore și sunt, în general, mai mici de 1 μ g/ml. În studii clinice controlate, valorile plasmatice maxime ale metforminului (C_{max}) nu au depășit 5 μ g/ml, chiar și la doze maxime. Alimentele întârzie ușor și scad gradul absorbției metforminului. După administrarea unei doze de 850 mg, s-a observat o reducere cu 40 % a concentrației plasmatice maxime, o reducere cu 25 % a ASC și o prelungire cu 35 minute a timpului de atingere a concentrației plasmatice maxime.

Semnificația

clinică a acestei reduceri nu este cunoscută.

Distribuție

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii la animale utilizând sitagliptin/ metformin.

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

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

Sitagliptin

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

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

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

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

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au indicat, la valori ale expunerii sistemice mai mari de 29 ori față de valorile de expunere la om, o incidență ușor crescută a malformațiilor costale fetale (absența unor coaste, hipoplazie sau coaste ondulate) asociate tratamentului, la puii de șobolani. La iepuri a fost observată toxicitate maternă, la valori mai mari de 29 ori față de valorile de expunere

la om. Datorită limitelor mari de siguranță, aceste rezultate nu sugerează existența unui risc relevant pentru reproducerea umană. Sitagliptinul este secretat în cantități considerabile în laptele femelelor de șobolani (raportul concentrațiilor în lapte/plasmă 4:1).

Metformin

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină E 460
Povidonă K 30 E 1201
Laurilsulfat de sodiu E 487
Stearilfumarat de sodiu

Film

Alcool polivinilic parțial hidrolizat E 1203
Dioxid de titan E 171
Macrogol 4000 E 1521
Talc E 553b
Oxid roșu de fer E 172
Oxid negru de fer 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 30⁰ C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere opace de PVC/PE/PVDC-Al conținând 14, 28, 30, 56, 60, 112, 168, 180 sau 196 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj și concentrațiile 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

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Str., Limassol 3011
Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14976/2023/01-09
14977/2023/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2023