REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sitagliptin/Metformin Teva 50 mg/1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Sitagliptin/Metformin Teva 50 mg/1000 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat conţine clorhidrat de sitagliptin monohidrat echivalent cu sitagliptin 50 mg şi clorhidrat de metformin 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare brună, cu dimensiunile aprox. 21,5mm x 10 mm, marcate cu “S477” pe o parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Pentru pacienţii adulţi cu diabet zaharat de tip 2:

Sitagliptin/Metformin Teva este indicat ca adjuvant la dietă şi exerciţiu fizic pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, la pacienţi controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja trataţi cu asocierea dintre sitagliptin şi metformin.

Sitagliptin/Metformin Teva este indicat în asociere cu o sulfoniluree (adică, terapie triplă) ca adjuvant la dietă şi exerciţiu fizic, la pacienţi controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin şi o sulfoniluree.

Sitagliptin/Metformin Teva este indicat sub formă de terapie triplă, în asociere cu un agonist al receptorilor gama activaţi de proliferatorul peroxizomilor (PPARγ) (adică, o tiazolidindionă) ca adjuvant la dietă şi exerciţiu fizic, la pacienţi controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin şi un agonist PPARγ.

Sitagliptin/Metformin Teva este indicat, de asemenea, sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (adică, terapie triplă), ca adjuvant la dietă şi exerciţiu fizic, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic la pacienţi la care doza stabilă de insulină şi metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Doza tratamentului antihiperglicemic cu Sitagliptin/Metformin Teva trebuie individualizată în funcţie de regimul actual al pacientului, eficacitate şi tolerabilitate, fără a se depăşi doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.

Adulţi cu funcţie renală normală (RFG ≥ 90 ml/minut)
Pentru pacienţi controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie

Pentru pacienţi care nu sunt controlaţi adecvat cu metformin în monoterapie, doza iniţială 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 pacienţi la care se înlocuieşte administrarea în asociere de sitagliptin şi metformin

Pentru pacienţi la care se înlocuieşte administrarea în asociere de sitagliptin şi metformin, administrarea Sitagliptin/Metformin Teva trebuie iniţiată la dozele de sitagliptin şi metformin administrate deja.

Pentru pacienţi controlaţi inadecvat cu terapia dublă cu doza maximă tolerată de metformin şi o sulfoniluree

Doza trebuie să asigure sitagliptin administrat sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 100 mg) şi o doză de metformin similară dozei administrate deja. În cazul în care Sitagliptin/Metformin Teva 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 pacienţi controlaţi inadecvat cu terapia dublă cu doza maximă tolerată de metformin şi un agonist PPARγ

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

Pentru pacienţi controlaţi inadecvat cu terapia dublă cu insulină şi 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) şi o doză de metformin similară dozei administrate deja. În cazul în care Sitagliptin/Metformin Teva 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, Sitagliptin/Metformin Teva este disponibil în concentraţii ale sitagliptinului de 50 mg şi clorhidrat de metformin 850 mg sau clorhidrat de metformin 1000 mg.

Toţi pacienţii trebuie să-şi continue dieta recomandată cu o distribuţie adecvată a ingestiei de carbohidraţi pe parcursul zilei.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (rata de filtrare glomerulară [RFG] ≥ 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 Sitagliptin/Metformin Teva, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

RFG ml/minut	Metformin	Sitagliptin
60-89	Doza zilnică maximă 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 zilnică maximă este de 2000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Doza zilnică maximă este de 100 mg.
30-44	Doza zilnică maximă 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.

Insuficienţă hepatică
Sitagliptin/Metformin Teva nu trebuie utilizat la pacienţi cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 5.2).

Vârstnici
Deoarece metforminul şi sitagliptinul sunt excretaţi prin rinichi, Sitagliptin/Metformin Teva trebuie utilizat cu precauţie la vârstnici. Este necesară monitorizarea funcţiei renale pentru a ajuta la prevenirea acidozei lactice asociate cu metformin, în special la vârstnici (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Copii şi adolescenţi
Sitagliptin/Metformin Teva 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. Sitagliptin/Metformin Teva nu a fost studiat la pacienți copii cu vârsta sub 10 ani.

Mod de administrare
Sitagliptin/Metformin Teva trebuie administrat de două ori pe zi în timpul meselor pentru a reduce reacţiile adverse gastro-intestinale asociate metforminului.

4.3 Contraindicaţii

Sitagliptin/Metformin Teva este contraindicat la pacienţi cu:

- hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1 (vezi pct. 4.4 şi 4.8)
- orice tip de acidoză metabolică acută (cum sunt acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
- precomă diabetică
- insuficienţă renală severă (RFG < 30 ml/minut) (vezi pct. 4.4)
- condiţii acute cu potenţial de alterare a funcţiei renale, cum sunt:
  - deshidratare,
  - infecţie severă,
  - şoc,
- administrare intravasculară de substanţe de contrast iodate (vezi pct. 4.4)
- boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum este:
  - insuficienţă cardiacă sau respiratorie,
  - infarct miocardic recent,
  - şoc,

- insuficienţă hepatică
- intoxicaţie alcoolică acută, alcoolism
- alăptare.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Generale
Sitagliptin/Metformin Teva nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 şi nu trebuie utilizat pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatita acută
Utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienţii trebuie informaţi 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 susţinere), dar foarte rar au fost raportate cazuri de pancreatită hemoragică sau necrotică şi/sau deces. Dacă se suspectează pancreatita, Sitagliptin/Metformin Teva şi alte medicamente potenţial suspecte trebuie întrerupte; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Sitagliptin/Metformin Teva nu trebuie reluat. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

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

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

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

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

Pacienți cu boli mitocondriale cunoscute sau suspectate:
La pacienții cu boli mitocondriale cunoscute, de exemplu encefalopatie mitocondrială cu acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral (sindrom MELAS) și diabet zaharat matern ereditar și surditate (MIDD), metforminul nu este recomandat, din cauza riscului de exacerbare a acidozei lactice și a complicațiilor neurologice care pot duce la agravarea bolii.

În cazul unor semne și simptome care sugerează sindrom MELAS sau MIDD după administrarea de metformin, tratamentul cu metformin trebuie oprit imediat și trebuie efectuată cu promptitudine o evaluare în scop de diagnostic.

Funcţia renală
RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea (vezi pct. 4.2). Sitagliptin/Metformin Teva 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
Pacienţii cărora li se administrează Sitagliptin/Metformin Teva 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.

Reacţii de hipersensibilitate
După punerea pe piaţă, la pacienţii trataţi cu sitagliptin au fost raportate reacţii de hipersensibilitate grave. Aceste reacţii includ anafilaxie, angioedem şi afecţiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson. Debutul acestor reacţii a avut loc în primele 3 luni după iniţierea tratamentului cu sitagliptin, unele raportări înregistrându-se după prima doză. În cazul în care este suspectată o reacţie de hipersensibilitate, tratamentul cu Sitagliptin/Metformin Teva trebuie întrerupt, trebuie analizate alte cauze posibile ale evenimentului şi 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 Sitagliptin/Metformin Teva trebuie întreruptă.

Intervenţie chirurgicală
Sitagliptin/Metformin Teva 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 substanţe de contrast iodate
Administrarea intravasculară a unor substanţe 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 Teva 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 Sitagliptin/Metformin Teva, care prezintă valori anormale ale testelor de laborator sau boală clinică (în special boală definită neclar şi puţin) trebuie evaluat imediat pentru evidenţierea cetoacidozei sau acidozei lactice. Evaluarea trebuie să includă valorile electroliţilor serici şi cetonelor, glicemia şi, dacă este indicat, valorile pH-ului sanguin, lactatului, piruvatului şi metforminului. Dacă apare acidoza de orice formă, tratamentul trebuie oprit imediat şi trebuie iniţiate alte măsuri de corecţie adecvate.

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

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

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

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunea medicamentoasă de ordin farmacocinetic cu Sitagliptin/Metformin Teva; cu toate acestea, astfel de studii au fost efectuate utilizând substanţele active individuale, sitagliptinul şi 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 Teva 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 funcţia renală să fi fost reevaluată şi să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

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

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

Glucocorticoizii (administraţi pe cale sistemică şi locală), beta$_2$ agoniştii şi 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 şi la întreruperea acestuia.

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

Efectele altor medicamente asupra sitagliptinului

Datele *in vitro* şi cele clinice descrise mai jos sugerează că riscul pentru interacţiuni 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 contribuţia CYP2C8. La pacienţii cu funcţie renală normală, metabolizarea, inclusiv prin CYP3A4, joacă doar un rol mic în clearance-ul sitagliptinului. În insuficienţa 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 influenţeze negativ farmacocinetica sitagliptinului la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau BRST. Efectele inhibitorilor puternici ai CYP3A4 în insuficienţa renală nu au fost evaluate în studii clinice.

Studiile *in vitro* privind transportul au arătat că sitagliptinul este un substrat al glicoproteinei p şi al transportorului 3 al anionului organic (OAT3). Transportul de sitagliptin mediat de OAT3 a fost inhibat *in vitro* de către probenecid, deşi riscul interacţiunilor 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 şi 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 aşteptat interacţiuni semnificative cu alţi inhibitori ai glicoproteinei p.

Efectele sitagliptinului asupra altor medicamente

Digoxină: Sitagliptinul a avut un efect mic asupra concentraţiilor 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, pacienţii cu risc de toxicitate digoxinică trebuie monitorizaţi atunci când sitagliptinul şi digoxina sunt administrate concomitent.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Nu există date adecvate privind utilizarea sitagliptinului la femeile gravide. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei 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 malformaţii congenitale. Studiile cu metformin efectuate la animale nu indică efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrionare sau fetale, naşterii sau dezvoltării postnatale (vezi, de asemenea, pct. 5.3).

Sitagliptin/Metformin Teva nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Dacă o pacientă doreşte să rămână gravidă sau în cazul apariţiei unei sarcini, tratamentul trebuie întrerupt şi pacientul trecut pe tratamentul cu insulină cât mai repede posibil.

Alăptarea
Nu au fost efectuate studii utilizând asocierea substanţelor active din acest medicament la animale care alăptează. În studii efectuate cu substanţele active individuale, atât sitagliptinul cât şi metforminul sunt excretate în laptele şobolanilor care alăptează. Metforminul este excretat în cantităţi mici în laptele uman. Nu se cunoaşte dacă sitagliptinul este excretat în laptele uman. Prin urmare, Sitagliptin/Metformin Teva nu trebuie utilizat la femei care alăptează (vezi pct. 4.3).

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

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Sitagliptin/Metformin Teva nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Cu toate acestea, atunci când conduceţi vehicule sau folosiţi utilaje, trebuie avut în vedere faptul că la administrarea sitagliptinului au fost raportate ameţeală şi somnolenţă.

În plus, la utilizarea Sitagliptin/Metformin Teva în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, pacienţii trebuie atenţionaţi asupra riscului de hipoglicemie.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

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

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel
Sitagliptin şi metformin
Reacţiile adverse sunt prezentate mai jos (Tabelul 1) utilizând terminologia MedDRA pe clase de aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţa absolută. Frecvenţele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 1: Frecvenţa reacţiilor adverse observată în cadrul studiilor clinice controlate cu placebo şi în experienţa după punerea pe piaţă pentru sitagliptin și metformin în monoterapie

Reacţie adversă	**Frecvenţa reacţiei adverse**
Tulburări hematologice şi limfatice	
trombocitopenie	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar	
reacţii de hipersensibilitate, incluzând răspunsuri anafilactice[*,†]	Frecvenţă necunoscută
Tulburări metabolice şi de nutriţie	
hipoglicemie[†]	Frecvente
scăderea nivelului vitaminei B12/carenţă	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	
somnolenţă	Mai puţin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	
boală pulmonară interstiţială[*]	Frecvenţă necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	
diaree	Mai puţin frecvente
greaţă	Frecvente
flatulenţă	Frecvente
constipaţie	Mai puţin frecvente
durere la nivelul abdomenului superior	Mai puţin frecvente
vărsături	Frecvente
pancreatită acută[*,†,‡]	Frecvenţă necunoscută
pancreatită hemoragică şi necrotică letală şi non letală[*,†]	Frecvenţă necunoscută
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	
prurit[*]	Mai puţin frecvente

angioedem*,†	Frecvenţă necunoscută
erupţie cutanată tranzitorie*,†	Frecvenţă necunoscută
urticarie*,†	Frecvenţă necunoscută
vasculită cutanată*,†	Frecvenţă necunoscută
afecţiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson*,†	Frecvenţă necunoscută
pemfigoid bulos*	Frecvenţă necunoscută
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	
artralgie*	Frecvenţă necunoscută
mialgie*	Frecvenţă necunoscută
durere la nivelul extremităţilor*	Frecvenţă necunoscută
dorsalgie*	Frecvenţă necunoscută
artropatie*	Frecvenţă necunoscută
Tulburări renale şi ale căilor urinare	
insuficienţă renală*	Frecvenţă necunoscută
insuficienţă renală acută*	Frecvenţă necunoscută

***** Reacţiile adverse au fost observate prin supravegherea după punerea pe piaţă.
† Vezi pct. 4.4.
‡ Vezi mai jos *Studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară*.

Descrierea reacţiilor 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, reacţiile adverse raportate au fost cefalee, hipoglicemie, constipaţie şi ameţeli.

La aceşti pacienţi, evenimentele adverse raportate indiferent de relaţia de cauzalitate cu medicamentul, care au apărut în proporţie de cel puţin 5 %, au inclus infecţii ale tractului respirator superior şi nazofaringite. În plus, osteoartrita şi durerea la nivelul extremităţilor au fost raportate mai puţin frecvent (> 0,5 % mai mult printre utilizatorii de sitagliptin faţă 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 şi dispar spontan în cele mai multe cazuri. Reacţiile adverse suplimentare asociate cu metformin includ gust metalic (frecvente); acidoză lactică, tulburări ale funcţiei hepatice, hepatită, urticarie, eritem și prurit (foarte rare).
Categoriile de frecvenţă se bazează pe informaţii din Rezumatul Caracteristicilor Produsului disponibil în Uniunea Europeană (UE) pentru metformin.

Copii şi adolescenţi
În studiile clinice cu medicamentul de referinţă sitagliptin/clorhidrat de 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 RFCe a fost ≥ 30 și < 50 ml/minut/1,73 m^2), și 7339 pacienți tratați cu placebo din populația în intenție de tratament. Ambele tratamente au fost adăugate la schema terapeutică obișnuită care urmărește standardele regionale pentru valorile HbA_{1c} 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 reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În studii clinice controlate, cu subiecţi sănătoşi, 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, creşteri minime ale QTc, care nu au fost considerate relevante clinic. În studiile clinice nu există experienţă 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 şi 400 mg pe zi pentru perioade de până la 28 zile nu au fost observate reacţii adverse clinice având legătură cu doza.

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

În studii clinice, într-o şedinţă 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 cunoaşte dacă sitagliptinul este dializabil prin dializă peritoneală.

În cazul supradozajului, este rezonabilă aplicarea măsurilor obişnuite de susţinere, de exemplu îndepărtarea substanţei neabsorbite din tractul gastro-intestinal, monitorizare clinică (inclusiv efectuarea unei electrocardiograme) şi, dacă este necesar, instituirea tratamentului de susţinere a funcţiilor vitale.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Sitagliptin/Metformin Teva asociază două medicamente antihiperglicemice cu mecanisme de acţiune complementare, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2: sitagliptin, un inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) şi clorhidratul de metformin, un membru al clasei biguanidelor.

Sitagliptin

Mecanism de acţiune
Sitagliptinul este un inhibitor puternic şi 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 acţionează sub formă de hormoni increţinici. Prin inhibarea enzimei DPP-4, sitagliptinul creşte valorile a doi hormoni increţinici activi cunoscuţi, peptidul 1 glucagon-like (PGL-1) şi polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză (PIG). Aceşti hormoni fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Când concentraţiile glucozei în sânge sunt normale sau crescute, PGL-1 şi PIG cresc sinteza şi eliberarea insulinei din celulele beta pancreatice. PGL-1 reduce, de asemenea, secreţia de glucagon din celulele alfa pancreatice, determinând diminuarea producţiei hepatice de glucoză. Atunci când valorile glucozei în sânge sunt mici, nu este stimulată eliberarea de insulină şi nu este inhibată secreţia de glucagon. Sitagliptinul este un inhibitor puternic şi înalt selectiv al enzimei DPP-4, iar la concentraţii terapeutice nu inhibă enzimele înrudite DPP-8 sau DPP-9. În ceea ce priveşte structura chimică şi acţiunea farmacologică, sitagliptinul diferă de analogii de PGL-1, insulină, sulfoniluree sau meglitinide, biguanide, agonişti de receptor gamma activat de proliferare a peroxizomilor (PPARγ), inhibitori ai alfa-glucozidazei şi analogi amilin.

Într-un studiu cu durata de două zile efectuat la subiecţi sănătoşi, sitagliptin administrat în monoterapie a crescut concentraţiile formei active de PGL-1, în timp ce metforminul administrat în monoterapie a crescut concentraţiile formei active de PGL-1 şi ale PGL-1 total în proporţii similare. Administrarea asociată de sitagliptin şi metformin a avut un efect aditiv asupra concentraţiilor formei active de PGL-1. Sitagliptinul, dar nu şi metforminul, a crescut concentraţiile formei active de PIG.

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

În studii clinice, sitagliptinul administrat în monoterapie a îmbunătăţit controlul glicemic, asociindu-se cu reducerea semnificativă a valorilor hemoglobinei A_{1c} (HbA_{1c}) şi a valorilor glicemiei în condiţii de repaus alimentar şi postprandial. Reducerea valorilor glicemiei în condiţii de repaus alimentar (glicemie á jeun - GJ) a fost observată la 3 săptămâni, primul moment în timp la care GJ a fost măsurată. Incidenţa hipoglicemiei observată la pacienţii trataţi cu sitagliptin a fost similară cu cea observată pentru placebo. În cursul tratamentului cu sitagliptin, greutatea corporală nu a crescut faţă de cea iniţială. S-a observat îmbunătăţirea markerilor surogat ai funcţiei celulelor beta, inclusiv HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β – Modelul β de evaluare a homeostaziei), raportul proinsulină-insulină şi parametrii de responsivitate ai celulelor beta, din cadrul testului de toleranţă 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 şi siguranţa administrării sitagliptinului 100 mg o dată pe zi, adăugat la tratamentul neîntrerupt cu metformin, sitagliptinul a determinat îmbunătăţiri semnificative ale valorilor parametrilor glicemici, în comparaţie cu placebo. Modificarea greutăţii corporale faţă de momentul iniţial a fost similară la pacienţii trataţi cu sitagliptin comparativ cu placebo. În acest studiu clinic, incidenţa hipoglicemiei raportate a fost similară la pacienţii trataţi cu sitagliptin, comparativ cu placebo.

Într-un studiu clinic cu design factorial cu durata de 24 săptămâni, referitor la tratamentul iniţial, controlat cu placebo, administrarea 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 îmbunătăţiri semnificative ale valorilor parametrilor glicemici, comparativ cu administrarea fiecăruia dintre acestea în monoterapie. Scăderea greutăţii corporale în cazul administrării sitagliptinului în asociere cu metformin a fost similară cu cea

observată la administrarea metforminului în monoterapie sau la administrarea placebo; la pacienţii cărora li s-a administrat sitagliptin în monoterapie nu s-a înregistrat nicio modificare faţă de valoarea iniţială. Incidenţa hipoglicemiei în cadrul grupurilor de tratament a fost similară.

Studiu clinic cu sitagliptin în asociere cu metformin şi o sulfoniluree
Un studiu clinic cu durata de 24 săptămâni, controlat cu placebo, a fost conceput să evalueze eficacitatea şi siguranţa administrării sitagliptinului (100 mg o dată pe zi) adăugat la glimepiridă (în monoterapie sau în asociere cu metformin). Adăugarea sitagliptinului la glimepiridă şi metformin a determinat îmbunătăţiri semnificative ale parametrilor glicemici. Pacienţii trataţi cu sitagliptin au prezentat o creştere modestă a greutăţii corporale (+1,1 kg), comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo.

Studiu clinic cu sitagliptin în asociere cu metformin şi un agonist PPARγ
Un studiu clinic cu durata de 26 săptămâni controlat cu placebo a fost conceput să evalueze eficacitatea şi siguranţa administrării sitagliptinului (100 mg o dată pe zi) adăugat la asocierea dintre pioglitazonă şi metformin. Adăugarea sitagliptinului la pioglitazonă şi metformin a determinat îmbunătăţiri semnificative ale parametrilor glicemici. Modificarea greutăţii corporale faţă de valoarea iniţială a fost similară la pacienţii trataţi cu sitagliptin comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. Incidenţa hipoglicemiei a fost, de asemenea, similară la pacienţii trataţi cu sitagliptin sau cu placebo.

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

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

Studiu	**Valoarea medie iniţială HbA_{1c} (%)**	**Modificarea medie faţă de momentul iniţial a HbA_{1c} (%)**	**Modificarea medie cu corecţie placebo a HbA_{1c} (%) (IÎ 95 %)**
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la tratament neîntrerupt cu metformin [II] (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 [II] (N = 115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 [†, ‡] (-1,1; -0,7)
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapie neîntreruptă cu pioglitazonă + metformin[¶] (N = 152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 [†, ‡] (-1,0; -0,5)
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapie neîntreruptă cu insulină + metformin [II] (N = 223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 [§, ‡] (-0,7; -0,4)

Studiu	**Valoarea medie iniţială HbA_{1c} (%)**	**Modificarea medie faţă de momentul iniţial a HbA_{1c} (%)**	**Modificarea medie cu corecţie placebo a HbA_{1c} (%) (IÎ 95 %)**
Tratament iniţial (de două ori pe zi) [II]: sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4 †	-1,6 †, ‡ (-1,8; -1,3)
Tratament iniţial (de două ori pe zi) [II]: sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N = 178)	8,8	-1,9 †	-2,1 †, ‡ (-2,3; -1,8)

* Toţi pacienţii din populaţia tratată (o analiză intenţie-de-tratament).

† Media celor mai mici pătrate ajustată pentru statusul anterior tratamentului antihiperglicemic şi valorii iniţiale.

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

II HbA_{1c} (%) la săptămâna 24.

¶ HbA_{1c} (%) la săptămâna 26.

§ Media celor mai mici pătrate ajustată pentru utilizarea insulinei la Vizita 1 (premixată faţă de non-premixată [cu durată de acţiune intermediară sau lungă]) şi valoarea iniţială.

Într-un studiu clinic cu durata de 52 săptămâni, care a comparat eficacitatea şi siguranţa adăugării sitagliptinului 100 mg administrat o dată pe zi sau glipizidei (o sulfoniluree) la pacienţii cu control glicemic inadecvat prin monoterapia cu metformin, sitagliptinul a fost similar glipizidei în ceea ce priveşte reducerea HbA_{1c} (-0,7 % modificare medie faţă de momentul iniţial la săptămâna 52, cu HbA_{1c} la momentul iniţial 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 pacienţi necesitând o doză de glipizidă ≤ 5 mg pe zi de-a lungul studiului. Cu toate acestea, mai mulţi pacienţi din grupul tratat cu sitagliptin au întrerupt tratamentul datorită lipsei eficacităţii faţă de grupul tratat cu glipizidă. Pacienţii care au fost trataţi cu sitagliptin au prezentat o reducere medie semnificativă a greutăţii corporale faţă de valoarea iniţială (-1,5 kg), comparativ cu o creştere semnificativă în greutate a pacienţilor cărora li s-a administrat glipizidă (+1,1 kg). În acest studiu, raportul proinsulină/insulină, un marker al eficienţei sintezei şi eliberării insulinei, a fost îmbunătăţit cu sitagliptin şi deteriorat în tratamentul cu glipizidă. Incidenţa hipoglicemiei în grupul tratat cu sitagliptin (4,9 %) a fost semnificativ mai mică decât în grupul tratat cu glipizidă (32 %).

Un studiu clinic controlat cu placebo cu durata de 24 săptămâni, care a inclus 660 de pacienți, a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța economisirii insulinei în cazul administrării de sitagliptin (100 mg o dată pe zi) împreună cu insulină glargin cu sau fără metformin (cel puțin 1500 mg) în timpul intensificării tratamentului cu insulină. În rândul pacienților care luau metformin, valoarea inițială a HbA_{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. În rândul pacienților care luau metformin, la săptămâna 24, creșterea dozei zilnice de insulină a fost de 19 UI/zi la pacienții tratați cu sitagliptin și de 24 UI/zi la pacienții tratați cu placebo. Reducerea valorii HbA_{1c} 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% [IÎ 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 acţiune

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

Metforminul poate acţiona prin trei mecanisme:

- prin diminuarea producţiei de glucoză hepatică prin inhibarea gluconeogenezei şi glicogenolizei în muşchi,
- prin creşterea moderată a sensibilităţii la insulină, îmbunătăţind captarea şi utilizarea glucozei la nivel periferic
- prin întârzierea absorbţiei glucozei la nivel intestinal.

Metforminul stimulează sinteza intracelulară de glicogen, acţionând asupra glicogen-sintetazei. Metforminul creşte capacitatea de transport a anumitor tipuri de transportori membranari ai glucozei (GLUT-1 şi GLUT-4).

Eficacitate şi siguranţă clinică

La om, independent de acţiunea sa asupra glicemiei, metforminul are efecte favorabile asupra metabolismului lipidelor. Acest efect a fost observat la doze terapeutice în studii clinice controlate, pe termen mediu sau lung: metforminul scade valorile colesterolului total, LDL colesterolului şi 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 pacienţii supraponderali trataţi cu metformin, după eşecul utilizării exclusive a regimului alimentar, a indicat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut pentru orice complicaţie 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, şi comparativ cu grupurile combinate tratate cu sulfoniluree şi 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), şi comparativ cu grupurile combinate tratate cu sulfoniluree şi insulină în monoterapie 18,9 evenimente/1000 pacient-ani (p = 0,021)
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1000 pacient-ani, utilizarea exclusivă a regimului alimentar 18 evenimente/1000 pacient-ani, (p = 0,01).

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

Pe parcursul studiului, diferența globală medie estimată a valorii HbA_1 între grupurile care au utilizat sitagliptin și placebo a fost de 0,29% (0,01), 95% IÎ (-0,32, -0,27); p < 0,001.

Criteriul final principal de evaluare cardiovasculară a fost o asociere a primei apariții de deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru angină instabilă. Criteriile finale secundare de evaluare cardiovasculară au inclus prima apariție de deces cardiovascular, infarct miocardic neletal sau accident vascular cerebral neletal; prima apariție a

componentelor individuale ale obiectivului primar compus; mortalitatea determinată de toate cauzele; internări în spital pentru insuficienţa cardiacă congestivă.

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

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

	Sitagliptin 100 mg		**Placebo**		**Indice de risc (95 % IÎ)**	**valoarea -p†**
	N (%)	**Rata incidenței la 100 pacient -ani***	**N (%)**	**Rata incidenței la 100 pacient -ani***		
Analiza în populația în 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
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 × (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 şi adolescenţi
Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține asocierea de sitagliptin/clorhidrat de metformin la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

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

În timp ce superioritatea în ceea ce privește reducerea valorii HbA_{1c} a fost demonstrată pentru sitagliptin + metformin/sitagliptin + metformin XR comparativ cu metformin, la săptămâna 20, în analiza cumulativă a acestor două studii, rezultatele din studiile individuale au fost inconsecvente. În plus, nu a fost observată o eficacitate mai mare pentru sitagliptin + metformin/sitagliptin + metformin XR comparativ cu metformin, la săptămâna 54. Prin urmare, Sitagliptin/Metformin Teva 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 Proprietăţi farmacocinetice

Sitagliptin/metformin
Un studiu de bioechivalenţă efectuat la subiecţi sănătoşi a demonstrat că asocierea din comprimatele de sitagliptin/clorhidrat de metformin este bioechivalentă cu administrarea asociată de clorhidrat de metformin şi fosfat de sitagliptin sub formă de comprimate separate.

Următoarele afirmaţii reflectă proprietăţile farmacocinetice ale substanţelor active individuale din Sitagliptin/Metformin Teva.

Sitagliptin
Absorbţie
După administrarea orală a unei doze de 100 mg la subiecţi sănătoşi, sitagliptinul a fost rapid absorbit, cu concentraţiile plasmatice 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 μM•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 proporţional cu doza. Relaţia de proporţionalitate cu doza nu s-a stabilit pentru C_{max} şi $C_{24\ ore}$ (C_{max} a crescut mai mult decât proporţional cu doza, iar $C_{24\ ore}$ a crescut mai puţin decât proporţional cu doza).

Distribuţie
Volumul mediu de distribuţie la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă a unei doze unice de 100 mg sitagliptin la subiecţi sănătoşi, este de aproximativ 198 litri. Fracţiunea 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 [^{14}C], aproximativ 16 % din radioactivitate a fost excretată ca metaboliţi ai sitagliptinului. Au fost detectaţi şase metaboliţi, în concentraţii foarte mici, şi nu este de aşteptat ca aceştia 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 contribuţie 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 şi nu este un inductor al CYP3A4 sau CYP1A2.

Eliminare
După administrarea la subiecţi sănătoşi a unei doze orale de sitagliptin marcat cu [^{14}C], aproximativ 100 % din radioactivitatea administrată a fost eliminată prin materiile fecale (13 %) sau urină (87 %), în interval de o săptămână de la administrarea dozei. $T_{1/2}$ 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 excreţie renală şi implică mecanismul de secreţie 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. Relevanţa 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 (IC50 = 160 μM) sau transportul mediat de glicoproteina p (până la 250 μM), la concentraţii plasmatice terapeutice relevante. Într-un studiu clinic, sitagliptinul a avut un efect mic asupra concentraţiilor plasmatice de digoxină indicând faptul că sitagliptinul poate fi un inhibitor slab al glicoproteinei p.

Caracteristici la pacienţi
Parametrii farmacocinetici ai sitagliptinului la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 au fost, în general, similari celor înregistraţi la subiecţii sănătoşi.

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

Comparativ cu subiecții normali, sănătoși din grupul de control, la pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFG ≥ 60 până la < 90 ml/minut), ASC plasmatic al sitagliptinului a crescut de aproximativ 1,2 ori și respectiv, de 1,6 ori, la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG ≥ 45 până la < 60 ml/minut).

Deoarece creșterile de această amploare nu sunt relevante clinic, la acești pacienți nu este necesară ajustarea dozei.

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

Insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (scor Child-Pugh ≤ 9) nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptin. Nu există experienţă clinică la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (scor Child-Pugh > 9). Cu toate acestea, deoarece sitagliptinul se elimină, în principal, pe cale renală, nu este de aşteptat ca insuficienţa hepatică severă să influenţeze farmacocinetica sitagliptinului.

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

Copii şi adolescenţi
Farmacocientica sitagliptinului (doză unică de 50 mg, 100 mg sau 200 mg) a fost investigată la pacienți copii şi adolescenţi (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 pacienţilor
Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie 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 şi a unei analize farmacocinetice populaţionale a datelor provenite din studii de fază I şi II.

Metformin
Absorbţie
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 subiecţii sănătoşi. După administrarea orală a unei doze, fracţiunea neabsorbită regăsită în materiile fecale a fost de 20-30 %.

După administrarea orală, absorbţia metforminului este saturabilă şi incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbţiei metforminului nu este liniară. La dozele obişnuite de metformin şi la schemele obişnuite de administrare a dozelor, concentraţiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 24-48 ore şi sunt, în general, mai mici de 1 µg/ml. În studii clinice controlate, valorile plasmatice maxime ale metforminului (C_{max}) nu au depăşit 5 µg/ml, chiar şi la doze maxime.

Alimentele întârzie uşor şi scad gradul absorbţiei metforminului. După administrarea unei doze de 850 mg, s-a observat o reducere cu 40 % a concentraţiei plasmatice maxime, o reducere cu 25 % a ASC şi o prelungire cu 35 minute a timpului de atingere a concentraţiei plasmatice maxime. Relevanţa clinică a acestei reduceri nu este cunoscută.

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

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

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

5.3 Date preclinice de siguranţă

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

În studii cu durata de 16 săptămâni în care câinii au fost trataţi fie cu metformin în monoterapie, fie cu o asociere dintre metformin şi 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 şi 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 şi hepatică la rozătoare, în timp ce, la valori de 19 ori mai mari decât valoarea de expunere la om, nu a fost detectat niciun efect. Anomalii ale incisivilor au fost observate la şobolani, 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 şobolani cu durata de 14 săptămâni. Nu se cunoaşte relevanţa 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 respiraţie cu gura deschisă, salivaţie, vărsături spumoase, albe, ataxie, tremurături, activitate redusă şi/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 uşoară până la uşoară degenerare a muşchilor 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 şoarece. La şobolan s-a înregistrat, la valori ale expunerii sistemice de 58 ori mai mari decât valoarea de expunere la om, o incidenţă crescută a adenoamelor şi carcinoamelor hepatice. Deoarece s-a demonstrat că hepatotoxicitatea s-a corelat cu inducerea neoplaziilor hepatice la , este probabil ca această incidenţă crescută a tumorilor hepatice la şobolan să fie secundară toxicităţii cronice hepatice la această doză mare. Datorită limitei mari de siguranţă (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 şi femelele de şobolan, la care sitagliptinul a fost administrat înainte de, şi pe durata perioadei de împerechere, nu au fost observate reacţii adverse asociate tratamentului asupra fertilităţii.

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

Studiile de toxicitate asupra funcţiei de reproducere au indicat, la valori ale expunerii sistemice mai mari de 29 ori faţă de valorile de expunere la om, o incidenţă uşor crescută a malformaţiilor costale fetale (absenţa unor coaste, hipoplazie sau coaste ondulate) asociate tratamentului, la puii de şobolani. La iepuri a fost observată toxicitate maternă, la valori mai mari de 29 ori faţă de valorile de expunere la om. Datorită limitelor mari de siguranţă, aceste rezultate nu sugerează existenţa unui risc relevant pentru reproducerea umană. Sitagliptin este secretat în cantităţi considerabile în laptele femelelor de şobolan (raportul concentraţiilor în lapte/plasmă 4:1).

Metformin

Datele preclinice referitoare la metformin nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale de evaluare a siguranţei farmacologice, toxicităţii după doze repetate, genotoxicităţii, potenţialului carcinogen şi toxicităţii asupra funcţiei de reproducere.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleul comprimatului
Celuloză microcristalină
Povidonă K29/32
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului
Copolimer grefat de macrogol (PEG) și alcool polivinilic (E1209)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roşu de fer (E172)
Gliceril mono și dicaprilocaprat, Glicerol monocaprilocaprat tip 1 (E471)
Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203)
Oxid negru de fer (E172).

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Blistere din PVC-PVdC/Al
Ambalaje cu 14, 28, 30, 56, 60, 98, 112, 196 de comprimate filmate.

Flacoane din PEÎD cu capac prevăzut cu desicant silicagel.
Ambalaje cu 196 de comprimate filmate.

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Bulevardul Ion Mihalache nr. 11-13, Corp C1, parter
Biroul P30, Sector 1, București,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

17008/2026/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Mai 2022
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: Noiembrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2026

Codul QR și URL-ul

<Alte surse de informații>
<Cele mai recente informații aprobate privind acest medicament sunt disponibile prin scanarea <codului QR> <altui cod de bare 2D> <NFC> inclus în <prospect> <ambalaj secundar> cu un telefon inteligent/dispozitiv. Aceleași informații sunt disponibile și pe următorul URL: {URL} <și pe site-ul <{www.anm.ro}>>>

<cod QR> < cod de bare 2D> <NFC>
Doar URL
Alte surse de informații>
<Cele mai recente informații aprobate privind acest medicament sunt disponibile pe următorul URL: {URL} <și pe site-ul <{www.anm.ro}>>>