

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Maymetsi 50 mg/850 mg comprimate filmate
Maymetsi 50 mg/1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Maymetsi 50 mg/850 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține sitagliptină 50 mg și clorhidrat de metformină 850 mg.

Maymetsi 50 mg/1000 mg comprimate filmate

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Maymetsi 50 mg/850 mg comprimate filmate: comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare roz, marcate cu „C4” pe una dintre fețe (dimensiunile aproximative: 20 x 11 mm).

Maymetsi 50 mg/1000 mg comprimate filmate: comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare roz închis, marcate cu „C3” pe una dintre fețe (dimensiunile aproximative: 21 x 11 mm).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentru pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2:

Maymetsi este indicat ca adjuvant la regimul alimentar și exercițiul fizic pentru îmbunătățirea controlului glicemic, la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformină în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptină și metformină.

Maymetsi este indicat în asociere cu o sulfoniluree (adică, terapie triplă) ca adjuvant la regimul alimentar și exercițiul fizic, la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformină și o sulfoniluree.

Maymetsi este indicat sub formă de terapie triplă, în asociere cu un agonist al receptorilor gama activați de proliferatorul peroxizomilor (PPAR γ) (adică, o tiazolidindionă) ca adjuvant la regimul alimentar și exercițiul fizic, la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformină și un agonist PPAR γ .

Maymetsi este indicat, de asemenea, sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (adică, terapie triplă), ca adjuvant la regimul alimentar și exercițiul fizic, pentru îmbunătățirea controlului

glicemic la pacienții la care doza stabilă de insulină și metformină în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza tratamentului antihiperglicemic cu Maymetsi trebuie individualizată în funcție de schema de tratament actuală a pacientului, eficacitate și tolerabilitate, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptină.

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

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

Pentru pacienți la care se înlocuiește administrarea în asociere de sitagliptină și metformină
Pentru pacienți la care se înlocuiește administrarea în asociere de sitagliptină și metformină, administrarea Maymetsi trebuie inițiată la dozele de sitagliptină și metformină administrate deja.

Pentru pacienți controlați inadecvat cu terapia dublă cu doza maximă tolerată de metformină și o sulfoniluree
Doza trebuie să asigure sitagliptina administrată sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 100 mg) și o doză de metformină similară dozei administrate deja. În cazul în care Maymetsi 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 metformină și un agonist PPAR γ
Doza trebuie să asigure sitagliptina administrată sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 100 mg) și o doză de metformină similară dozei administrate deja.

Pentru pacienți controlați inadecvat cu terapia dublă cu insulină și doza maximă tolerată de metformină
Doza trebuie să asigure sitagliptina administrată sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 100 mg) și o doză de metformină similară dozei administrate deja. În cazul în care Maymetsi 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 metformină, Maymetsi este disponibil în concentrații ale sitagliptinei de 50 mg și clorhidrat de metformină 850 mg sau clorhidrat de metformină 1000 mg.

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

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 metformină și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

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

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

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

Insuficiență hepatică

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

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Maymetsi nu trebuie utilizat la copiii și adolescenții cu vârsta de 10 până la 17 ani din cauza eficacității insuficiente. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctele 4.8, 5.1 și 5.2. Maymetsi nu a fost studiat la pacienții copii cu vârsta sub 10 ani.

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi pct. 4.4 și 4.8).

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

Precomă diabetică.

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

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

- deshidratare,
- infecție severă,
- șoc,
- administrare intravasculară de substanțe de contrast iodate (vezi pct. 4.4).

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

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

Insuficiență hepatică.

Intoxicație alcoolică acută, alcoolism.

Alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Maymetsi 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 sitagliptină (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, Maymetsi și alte medicamente potențial suspecte trebuie întrerupte; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Maymetsi 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 metformină survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

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

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (cum sunt antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformină. 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 metforminei și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin ($< 7,35$), creștere a concentrațiilor 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). Maymetsi 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 Maymetsi în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină pot prezenta risc de hipoglicemie. Prin urmare, poate fi necesară o scădere a dozei de sulfoniluree sau de insulină.

Reacții de hipersensibilitate

După punerea pe piață, la pacienții tratați cu sitagliptină au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave. Aceste reacții includ anafilaxie, angioedem și afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson. Debutul acestor reacții a avut loc în primele 3 luni după inițierea tratamentului cu sitagliptină, unele raportări înregistrându-se după prima doză. În cazul în care este suspectată o reacție de hipersensibilitate, tratamentul cu Maymetsi 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 sitagliptină,

au existat rapoartări privind apariția pemfigoidului bulos. În cazul în care este suspectată apariția pemfigoidului bulos, administrarea Maymetsi trebuie întreruptă.

Intervenție chirurgicală

Maymetsi 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 metformină și creșterea riscului de acidoză lactică. Maymetsi 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 Maymetsi, 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.

Maymetsi conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică poate fi considerat „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

Nu este recomandată utilizarea concomitentă

Alcool etilic

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

Maymetsi 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 metformină 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 metforminei (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), beta₂ agoniștii și diureticele prezintă activitate hiperglicemică intrinsecă. Pacientul trebuie informat în acest sens, iar glicemia trebuie monitorizată mai frecvent, în special la începutul tratamentului cu astfel de medicamente. Dacă este necesar, doza de medicament antihiperglicemic trebuie ajustată pe parcursul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

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

Efectele altor medicamente asupra sitagliptinei

Datele *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 sitagliptinei este CYP3A4, cu contribuția CYP2C8. La pacienții cu funcție renală normală, metabolizarea, inclusiv prin CYP3A4, joacă doar un rol mic în clearance-ul sitagliptinei. În insuficiența renală severă sau boală renală în stadiu terminal (BRST) metabolizarea poate juca un rol mai important în eliminarea sitagliptinei. Din acest motiv, este posibil ca inhibitorii puternici ai CYP3A4 (adică, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicină) să influențeze negativ farmacocinetica sitagliptinei 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 sitagliptina este un substrat al glicoproteinei p și al transportorului 3 al anionului organic (OAT3). Transportul de sitagliptină mediat de OAT3 a fost inhibat *in vitro* de către probenecid, cu toate că riscul interacțiunilor clinic semnificative este considerat a fi mic. Administrarea concomitentă de inhibitori OAT3 nu a fost evaluată *in vivo*.

Ciclosporină

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

Efectele sitagliptinei asupra altor medicamente

Digoxină

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

Datele sugerează că *in vitro*, sitagliptina nu inhibă, nici nu induce izoenzimele CYP450. În studii clinice, sitagliptina nu a influențat semnificativ farmacocinetica metforminei, gliburidei, simvastatinei, rosiglitazonei, warfarinei sau a contraceptivelor orale, furnizând dovezi *in vivo* ale

unei capacități reduse de interacțiune cu substraturi ale CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 și transportorului cationic organic (*organic cationic transporter* - OCT). Sitagliptina poate fi un inhibitor ușor al glicoproteinei p *in vivo*.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

Maymetsi 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 sitagliptina cât și metformina sunt excretate în laptele șobolanilor care alăptează. Metformina este excretată în cantități mici în laptele uman. Nu se cunoaște dacă sitagliptina este excretată în laptele uman. Prin urmare, Maymetsi nu trebuie utilizat la femei care alăptează (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Datele la animale nu sugerează un efect al tratamentului cu sitagliptină 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

Maymetsi 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 sitagliptinei au fost raportate amețeală și somnolență.

În plus, la utilizarea Maymetsi 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 asocierea sitagliptină/metformină, cu toate acestea a fost demonstrată bioechivalența asocierii sitagliptină/metformină cu sitagliptina și metformina 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 %).

Sitagliptină și metformină

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 sitagliptină și metformină în monoterapie

Reacție adversă	Frecvența reacției adverse
Tulburări hematologice și limfatic	
trombocitopenie	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar	
reacții de hipersensibilitate, incluzând răspunsuri anafilactice ^{*,†}	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	
hipoglicemie [†]	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	
somnolență	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
boală pulmonară interstițială [*]	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	
diaree	Mai puțin frecvente
greață	Frecvente
flatulență	Frecvente
constipație	Mai puțin frecvente
durere la nivelul abdomenului superior	Mai puțin frecvente
vărsături	Frecvente
pancreatită acută ^{*,†,‡}	Cu frecvență necunoscută
pancreatită hemoragică și necrotică letală și non letală ^{*,†}	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
prurit [*]	Mai puțin frecvente
angioedem ^{*,†}	Cu frecvență necunoscută
erupție cutanată tranzitorie ^{*,†}	Cu frecvență necunoscută
urticarie ^{*,†}	Cu frecvență necunoscută
vasculită cutanată ^{*,†}	Cu frecvență necunoscută
afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson ^{*,†}	Cu frecvență necunoscută
pemfigoid bulos [*]	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
artralgie [*]	Cu frecvență necunoscută
mialgie [*]	Cu frecvență necunoscută
durere la nivelul extremităților [*]	Cu frecvență necunoscută
dorsalgie [*]	Cu frecvență necunoscută
artropatie [*]	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	
insuficiență renală [*]	Cu frecvență necunoscută
insuficiență renală acută [*]	Cu 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 sitagliptină și metformină cu alte medicamente antidiabetice decât în studiile privind utilizarea de sitagliptină și metformină 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).

Sitagliptină

În studiile de monoterapie cu sitagliptină 100 mg administrată 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 sitagliptină față de cei din grupul de control).

Metformină

Au fost raportate foarte frecvent simptome gastro-intestinale atât în studiile clinice cât și în utilizarea după punerea pe piață a metforminei. Simptome gastro-intestinale 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 metformina includ gust metalic (frecvente); acidoză lactică, tulburări ale funcției hepatice, hepatită, urticarie, eritem și prurit (foarte rare). Tratamentul pe termen lung cu metformină 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 metformină.

Studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară

Studiul care evaluează efectele cardiovasculare în urma administrării sitagliptinei (TECOS) a inclus 7332 pacienți cărora li s-a administrat sitagliptină, 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a RfC_e a fost ≥ 30 și < 50 ml/minut/1,73 m²), 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 sitagliptină 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 sitagliptină 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 sitagliptină 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 sitagliptină și 0,2% la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

În studiile clinice cu sitagliptină/metformină 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 sitagliptinei a fost asociată cu un risc crescut de hipoglicemie.

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 la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În studii clinice controlate, cu subiecți sănătoși, au fost administrate doze unice de până la 800 mg sitagliptină. Într-unul dintre studii au fost observate, la o doză de 800 mg sitagliptină, creșteri minime ale QTc, care nu au fost considerate relevante clinic. În studiile clinice nu există experiență cu doze mai mari de 800 mg. În studii clinice de Fază 1 cu doze multiple, la administrarea sitagliptinei 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 metformină (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 metforminei este hemodializa.

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

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

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

Sitagliptină

Mecanism de acțiune

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

Atunci când valorile glucozei în sânge sunt mici, nu este stimulată eliberarea de insulină și nu este

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

Într-un studiu cu durata de două zile efectuat la subiecți sănătoși, sitagliptina administrată în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1, în timp ce metformina administrată în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1 și ale PGL-1 total în proporții similare.

Administrarea asociată de sitagliptină și metformină a avut un efect aditiv asupra concentrațiilor formei active de PGL-1. Sitagliptina, dar nu și metformina, a crescut concentrațiile formei active de PIG.

Eficacitate și siguranță clinică

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

În studii clinice, sitagliptina administrată în monoterapie a îmbunătățit controlul glicemic, asociindu-se cu reducerea semnificativă a valorilor hemoglobinei A_{1c} (HbA_{1c}) și a valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar și postprandial. Reducerea valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar (glicemie á 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 sitagliptină a fost similară cu cea observată pentru placebo. În cursul tratamentului cu sitagliptină, greutatea corporală nu a crescut față de cea inițială. S-a observat îmbunătățirea markerilor surogat ai funcției celulelor beta, inclusiv HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β – Modelul β de evaluare a homeostaziei), raportul proinsulină-insulină și parametrii de responsivitate ai celulelor beta, din cadrul testului de toleranță la glucoză cu determinări frecvente.

Studii clinice cu sitagliptină în asociere cu metformină

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

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

Studiu clinic cu sitagliptină în asociere cu metformină și o sulfoniluree

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

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

Un studiu clinic cu durata de 26 săptămâni controlat cu placebo a fost conceput să evalueze

eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinei (100 mg o dată pe zi) adăugat la asocierea dintre pioglitazonă și metformină. Adăugarea sitagliptinei la pioglitazonă și metformină a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Modificarea greutateii corporale față de valoarea inițială a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptină comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. Incidența hipoglicemiei a fost, de asemenea, similară la pacienții tratați cu sitagliptină sau cu placebo.

Studiu clinic cu sitagliptină în asociere cu metformină și insulină

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

Studiu	Valoarea medie inițială HbA _{1c} (%)	Modificarea medie față de momentul inițial a HbA _{1c} (%)	Modificarea medie cu corecție placebo a HbA _{1c} (%) (ÎÎ 95 %)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugată la tratament neîntrerupt cu metformin (N= 453)	8,0	-0,7	-0,7 ^{†,‡} (-0,8, -0,5)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugată la tratament neîntrerupt cu glimepiridă + metformină (N= 115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1, -0,7)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugată la terapie neîntreruptă cu pioglitazonă+ metformină (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0, -0,5)
Sitagliptină 100 mg o dată pe zi adăugată la terapie neîntreruptă cu insulină + metformină (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7, -0,4)
Tratament inițial (de două ori pe zi) : sitagliptină 50 mg + metformină 500 mg	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8, -1,3)

(N=183)			
Tratament inițial (de două ori pe zi): sitagliptină 50 mg + metformină 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†‡} (-2,3, -1,8)

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

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

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

§ HbA_{1c} (%) la săptămâna 24.

¶ HbA_{1c} (%) la săptămâna 26.

§ Media celor mai mici pătrate ajustată pentru 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 sitagliptinei 100 mg administrat o dată pe zi sau glipizidei (o sulfoniluree) la pacienții cu control glicemic inadecvat prin monoterapia cu metformină, sitagliptina a fost similară glipizidei în ceea ce privește reducerea HbA_{1c} (-0,7 % modificare medie față de momentul inițial la săptămâna 52, cu HbA_{1c} la momentul inițial de aproximativ 7,5 % în ambele grupuri). Doza medie de glipizidă utilizată în grupul comparator a fost de 10 mg pe zi cu aproximativ 40 % dintre pacienți necesitând o doză de glipizidă ≤ 5 mg pe zi de-a lungul studiului. Cu toate acestea, mai mulți pacienți din grupul tratat cu sitagliptină au întrerupt tratamentul datorită lipsei eficacității față de grupul tratat cu glipizidă. Pacienții care au fost tratați cu sitagliptină au prezentat o reducere medie semnificativă a greutateii corporale față de valoarea inițială (-1,5 kg), comparativ cu o creștere semnificativă în greutate a pacienților cărora li s-a administrat glipizidă (+1,1 kg). În acest studiu, raportul proinsulină/insulină, un marker al eficienței sintezei și eliberării insulinei, a fost îmbunătățit cu sitagliptină și deteriorat în tratamentul cu glipizidă. Incidența hipoglicemiei în grupul tratat cu sitagliptină (4,9 %) a fost semnificativ mai mică decât în grupul tratat cu glipizidă (32,0 %).

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

Metformină

Mecanism de acțiune

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

Metformina poate acționa prin trei mecanisme:

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

- prin întârzierea absorbției glucozei la nivel intestinal.

Metformina stimulează sinteza intracelulară de glicogen, acționând asupra glicogen-sintetazei. Metformina crește capacitatea de transport a anumitor tipuri de transportori membranari ai glucozei (GLUT-1 și GLUT-4).

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

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

TECOS a fost un studiu randomizat 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 sitagliptină (7332) 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a RFCe a fost ≥ 30 și < 50 ml/minut/1,73 m²) 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 m² 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 m²).

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

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

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

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

	Sitagliptină 100 mg		Placebo		Indice de risc (95% Î)	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 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Toate tipurile de infarct miocardic (letal și neletal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Toate tipurile de accident vascular cerebral (letal și neletal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Spitalizare pentru angină instabilă	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Deces din alte cauze	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

* Rata incidenței la 100 pacient-ani este calculată ca $100 \times$ (numărul total de pacienți care prezintă ≥ 1 eveniment pe parcursul perioadei de expunere eligibile pe numărul total de pacient-ani de 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 medicamentul de referință conținând sitagliptină și metformină la toate subgrupele de copii și adolescenți în diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

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

În timp ce superioritatea în ceea ce privește reducerea valorii HbA_{1c} a fost demonstrată pentru sitagliptină+metformină/ sitagliptină+metformină 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 sitagliptină+metformină/

sitagliptină+metformină XR comparativ cu metformină, la săptămâna 54. Prin urmare, Maymetsi nu trebuie utilizat la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani din cauza dovezilor insuficiente cu privire la eficacitate (vezi punctul 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Sitagliptină/metformină

Un studiu de bioechivalență efectuat la subiecți sănătoși a demonstrat că asocierea sitagliptină/clorhidrat de metformină sub un singur comprimat este bioechivalentă cu administrarea asociată de fosfat de sitagliptină și clorhidrat de metformină sub formă de comprimate separate.

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

Sitagliptină

Absorbție

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

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

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

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

Eliminare

După administrarea la subiecți sănătoși a unei doze orale de sitagliptină marcată 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 sitagliptină, a fost de aproximativ 12,4 ore. Acumularea sitagliptinei după administrarea de doze repetate este minimă. Clearance-ul renal a fost de aproximativ 350 ml/minut.

Eliminarea sitagliptinei se produce în principal prin excreție renală și implică mecanismul de secreție tubulară activă. Sitagliptina este un substrat al transportorului anionic organic uman 3 (human organic anion transporter-3 – hOAT-3), care ar putea fi implicat în eliminarea renală a

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

Caracteristici la pacienți

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

Insuficiență renală

A fost efectuat un studiu deschis, cu doze unice, pentru evaluarea farmacocineticii unei doze reduse de sitagliptină (50 mg) la pacienți cu diverse grade de insuficiență renală cronică, comparativ cu subiecți normali, sănătoși din 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 sitagliptinei 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 sitagliptinei 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 sitagliptinei 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. Sitagliptina a fost îndepărtată în proporție redusă prin hemodializă (13,5 % într-o ședință de 3 până la 4 ore de hemodializă inițiată la 4 ore de la administrarea dozei).

Insuficiență hepatică

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

Vârștnici

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

Copii și adolescenți

Farmacocinetica sitagliptinei (doză unică de 50 mg, 100 mg sau 200 mg) a fost investigată la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta de 10 până la 17 ani) cu diabet zaharat de tip 2. La această populație, valoarea ASC a sitagliptinei 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 sitagliptină la pacienții copii cu vârsta mai mică de 10 ani.

Alte caracteristici ale pacienților

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

Metformină

Absorbție

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

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

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

Eliminare

Clearance-ul renal al metforminei este > 400 ml/minut, indicând faptul că metformina 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 metformină în plasmă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii la animale utilizând Maymetsi.

În studii cu durată de 16 săptămâni în care câinii au fost tratați fie cu metformină în monoterapie, fie cu o asocieră dintre metformină și sitagliptină, 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 metformină de aproximativ 2,5 ori expunerea umană.

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

Sitagliptină

La valori de expunere sistemică de 58 ori mai mari decât nivelul de expunere la om au fost observate toxicitate renală și hepatică la rozătoare, în timp ce, la valori de 19 ori mai mari decât valoarea de expunere la om, nu a fost detectat niciun efect. Anomaliile ale incisivilor au fost

observate la șobolan, 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 durata 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. Nivelul la care nu s-a observat niciun efect pentru această anomalie a fost de 6 ori valoarea clinică de expunere.

În studiile preclinice, sitagliptina nu a demonstrat proprietăți genotoxice. Sitagliptina nu a fost carcinogenă 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 șobolan, la care sitagliptina a fost administrată înainte de, și pe durata perioadei de împerechere, nu au fost observate reacții adverse asociate tratamentului asupra fertilității.

Într-un studiu de dezvoltare pre-/postnatală efectuat la șobolan, sitagliptina 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 șobolan. 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. Sitagliptina este secretată în cantități considerabile în laptele femelelor de șobolani (raportul concentrațiilor în lapte/plasmă 4:1).

Metformină

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Povidonă

Celuloză microcristalină

Manitol

Laurilsulfat de sodiu

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Talc

Propilenglicol
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere din OPA-Al-PVC/Al: 2 ani
Blistere din PVC-PE-PVDC-PE-PVC/Al: 3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Blistere din OPA-Al-PVC/Al

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

Blistere din PVC-PE-PVDC-PE-PVC/Al

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 196, 200 comprimate filmate.
Blister (OPA-Al-PVC/Al) tip calendar: cutie cu 14, 28, 56, 196 comprimate filmate.
Blister (PVC-PE-PVDC-PE-PVC/Al): cutie cu 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 196, 200 comprimate filmate.
Blister (PVC-PE-PVDC-PE-PVC/Al) tip calendar: cutie cu 14, 28, 56, 196 comprimate filmate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13661/2021/01-26
13662/2021/01-26

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023