

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Janumet 50 mg/850mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di sitagliptin (come fosfato monoidrato) e 850 mg di metformina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film a forma di capsula, rosa con impresso "515" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per i pazienti con diabete mellito di tipo 2:

Janumet è indicato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di metformina da sola o in quei pazienti già in trattamento con l'associazione di sitagliptin e metformina.

Janumet è anche indicato in associazione con una sulfonilurea (es., triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di metformina ed una sulfonilurea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose della terapia anti-iperglicemica con Janumet deve essere personalizzata sulla base del regime di trattamento corrente del paziente, dell'efficacia, e tollerabilità non superando il dosaggio giornaliero massimo raccomandato di sitagliptin 100 mg.

Pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il dosaggio massimo tollerato di metformina in monoterapia

Per i pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con metformina da sola, il dosaggio usuale iniziale di Janumet deve essere sitagliptin 50 mg due volte al giorno (dosaggio giornaliero totale di 100 mg) più metformina a dosaggio invariato.

Pazienti che passano da un regime di associazione con sitagliptin e metformina

Per i pazienti che passano da un regime di associazione con sitagliptin e metformina, la terapia con Janumet deve essere iniziata mantenendo invariato il dosaggio di sitagliptin e metformina.

Pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con una duplice terapia di associazione con il dosaggio massimo tollerato di metformina ed una sulfonilurea

La dose di Janumet deve essere sitagliptin 50 mg due volte al giorno (dosaggio giornaliero totale di 100 mg) ed una dose di metformina simile a quella già assunta. Quando Janumet è usato in associazione con una sulfonilurea, si può rendere necessario un dosaggio più basso della sulfonilurea per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Per dosaggi differenti di metformina, Janumet è disponibile in dosaggi di sitagliptin 50 mg e metformina cloridrato 850 mg o metformina cloridrato 1000 mg.

Tutti i pazienti devono continuare la loro dieta con una adeguata distribuzione dell'assunzione di carboidrati durante la giornata. I pazienti in eccesso ponderale devono continuare la loro dieta a ristretto apporto calorico.

Janumet deve essere assunto due volte al giorno con i pasti per ridurre gli effetti indesiderati gastrointestinali associati con l'uso di metformina.

Pazienti con insufficienza renale

Janumet non deve essere assunto da pazienti con alterazione moderata o severa della funzione renale (clearance della creatinina < 60 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica

Janumet non deve essere assunto da pazienti con alterazione della funzione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Anziani

Poiché metformina e sitagliptin sono escreti dal rene, Janumet deve essere usato con cautela con l'aumentare dell'età. È necessario il monitoraggio della funzione renale per prevenire l'acidosi lattica associata con l'uso di metformina, particolarmente nell'anziano (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Sono disponibili dati di sicurezza limitati su sitagliptin in pazienti di età > 75 anni e in questi casi si deve agire con cautela.

Popolazione pediatrica

L'uso di Janumet in bambini di età inferiore a 18 anni non è raccomandato in quanto non vi sono dati di sicurezza e di efficacia in questa popolazione.

4.3 Controindicazioni

Janumet è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8);
- chetoacidosi diabetica, precoma diabetico;
- alterazione moderata o severa della funzione renale (clearance della creatinina < 60 ml/min) (vedere paragrafo 4.4);
- stati acuti che potenzialmente possono alterare la funzione renale quali:
 - disidratazione,
 - infezione severa,
 - shock,
 - somministrazione endovascolare di mezzi di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4);
- malattia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale quale:
 - insufficienza cardiaca o respiratoria,
 - infarto del miocardio recente,
 - shock;
- alterazione della funzione epatica;
- intossicazione acuta da alcool, alcolismo;
- allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generalità

Janumet non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1 e non deve essere usato per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una complicazione metabolica molto rara, ma seria (alto tasso di mortalità in assenza di un tempestivo trattamento) che può verificarsi a causa dell'accumulo di metformina. I casi segnalati di acidosi lattica in pazienti in terapia con metformina si sono verificati principalmente in pazienti diabetici con insufficienza renale clinicamente rilevante. L'incidenza della acidosi lattica può e deve essere ridotta valutando anche gli altri fattori di rischio associati quali diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcool, insufficienza epatica, e qualsiasi condizione associata con ipossia.

Diagnosi

L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale ed ipotermia seguiti da coma. I reperti diagnostici di laboratorio sono riduzione del pH del sangue, livelli plasmatici di lattato al di sopra di 5 mmol/l, ed un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato. Nel caso in cui si sospetti una acidosi metabolica, il trattamento con il medicinale deve essere interrotto ed il paziente deve essere immediatamente ricoverato in ospedale (vedere paragrafo 4.9).

Funzione renale

È noto che metformina e sitagliptin sono escreti essenzialmente per via renale. L'acidosi lattica correlata con l'uso di metformina aumenta con il grado di alterazione della funzione renale, pertanto, le concentrazioni sieriche di creatinina devono essere determinate con regolarità:

- almeno una volta l'anno in pazienti con funzione renale normale
- da due a quattro volte l'anno almeno in pazienti con livelli di creatinina sierica ai limiti superiori della norma o al di sopra di essi e nei pazienti anziani.

Nei pazienti anziani una ridotta funzionalità renale è frequente e asintomatica. Deve essere prestata particolare attenzione in situazioni nelle quali la funzione renale può andare incontro ad alterazione, per esempio quando si inizia una terapia anti-ipertensiva o una terapia diuretica o quando si inizia un trattamento con un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS).

Ipoglicemia

I pazienti in trattamento con Janumet in associazione con una sulfonilurea possono essere a rischio di ipoglicemia. Pertanto, può essere necessaria una riduzione del dosaggio della sulfonilurea.

Non è stato adeguatamente studiato l'uso di Janumet in associazione con insulina.

Reazioni di ipersensibilità

Nel corso dell'esperienza post-marketing sono state segnalate gravi reazioni di ipersensibilità in pazienti trattati con sitagliptin. Queste reazioni comprendono anafilassi, angioedema, patologie cutanee esfoliative inclusa la sindrome di Stevens-Johnson. La comparsa di queste reazioni si verifica nei tre mesi successivi all'inizio della terapia con sitagliptin, in alcuni casi si è verificata dopo la prima somministrazione. Nel caso in cui si sospetti una reazione di ipersensibilità, si deve interrompere la terapia con Janumet, valutare altre potenziali cause di questo evento, e istituire un trattamento alternativo per il diabete (vedere paragrafo 4.8).

Interventi chirurgici

Poiché Janumet contiene metformina cloridrato, il trattamento deve essere interrotto 48 ore prima dell'intervento chirurgico con anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia con Janumet non deve essere ripresa prima delle 48 ore successive all'intervento chirurgico e può essere ripresa soltanto dopo che la funzione renale sia stata nuovamente controllata e trovata nella norma.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

In studi effettuati in radiologia è risultato che la somministrazione endovascolare di mezzi di contrasto iodati può portare a insufficienza renale la quale è stata associata con acidosi lattica in pazienti in terapia con metformina. Pertanto, la terapia con Janumet deve essere interrotta prima, o al momento del test e non deve essere ripresa prima delle 48 ore successive al test, e può essere ripresa soltanto dopo che la funzione renale sia stata nuovamente controllata e trovata nella norma (vedere paragrafo 4.5).

Variazione dello stato clinico di pazienti con diabete di tipo 2 precedentemente controllato

Un paziente con diabete di tipo 2 precedentemente controllato con Janumet che sviluppa alterazioni dei parametri di laboratorio o malattia clinica (specialmente malattia vaga e scarsamente definita) deve essere prontamente valutato per verificare la presenza di chetoacidosi o acidosi lattica. Si devono valutare elettroliti e chetoni sierici, glicemia e, se indicato, pH del sangue, livelli ematici di lattato, piruvato, e metformina. Qualora si verifichi qualsiasi forma di acidosi, la terapia con Janumet deve essere immediatamente interrotta e si devono mettere in atto altre appropriate misure correttive.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In pazienti con diabete di tipo 2 la somministrazione concomitante di dosi multiple di sitagliptin (50 mg due volte al giorno) e metformina (1000 mg due volte al giorno) non ha alterato in modo clinicamente rilevante le farmacocinetiche di sitagliptin o metformina.

Non sono stati effettuati con Janumet studi farmacocinetici di interazione; tuttavia, tali studi sono stati condotti con i singoli principi attivi di Janumet, sitagliptin e metformina.

C'è un aumento del rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcol (specialmente in caso di digiuno, malnutrizione o insufficienza epatica) a causa della metformina, principio attivo di Janumet (vedere paragrafo 4.4). Si deve evitare l'assunzione di alcol e di medicinali contenenti alcol.

Agenti cationici che sono eliminati tramite secrezione tubulare renale (es. cimetidina) possono interagire con la metformina con meccanismo competitivo per i sistemi di trasporto tubulare renale che hanno in comune. Uno studio eseguito su sette volontari sani ha mostrato che la cimetidina, somministrata al dosaggio di 400 mg due volte al giorno, ha aumentato l'esposizione sistemica della metformina (AUC) del 50 % e la C_{max} plasmatica dell' 81 %. Pertanto, quando vengono co-somministrati agenti cationici che sono eliminati tramite secrezione tubulare renale si deve prendere in considerazione uno stretto monitoraggio del controllo glicemico, aggiustamento della dose nell'ambito della posologia raccomandata e variazioni della terapia per il diabete.

In studi effettuati in radiologia è risultato che la somministrazione endovascolare di mezzi di contrasto iodati può portare a insufficienza renale, con conseguente accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica. Pertanto, la terapia con Janumet deve essere interrotta prima, o al momento del test e non deve essere ripresa prima delle 48 ore successive al test, e può essere ripresa soltanto dopo che la funzione renale sia stata nuovamente controllata e trovata nella norma (vedere paragrafo 4.4).

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso

Glucocorticoidi (somministrati per via sistemica o locale), beta-2 agonisti, e diuretici hanno una intrinseca attività iperglicemica. Il paziente deve essere informato e devono essere effettuati monitoraggi della glicemia più frequenti, specialmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose dei medicinali anti-iperglicemici deve essere aggiustata durante la terapia con altro farmaco e alla sua interruzione.

Gli ACE-inibitori possono ridurre i livelli ematici di glucosio. Se necessario, la dose dei farmaci anti-iperglicemici deve essere aggiustata durante la terapia con altro farmaco e alla sua interruzione.

Effetti di altri medicinali su sitagliptin

I dati clinici descritti di seguito suggeriscono che il rischio di interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali in somministrazione concomitante è basso.

Ciclosporina: è stato eseguito uno studio per valutare l'effetto di ciclosporina, un potente inibitore della p-glicoproteina, sulle farmacocinetiche di sitagliptin. La somministrazione concomitante di una singola dose orale di sitagliptin 100 mg e di una singola dose orale di ciclosporina 600 mg ha aumentato la AUC e la C_{max} di sitagliptin di circa 29 % e 68 %, rispettivamente. Queste variazioni della farmacocinetica non sono state considerate clinicamente rilevanti. La clearance renale di sitagliptin non è stata alterata in misura rilevante. Non sono attese pertanto interazioni rilevanti con altri inibitori della p-glicoproteina.

Studi *in vitro* hanno indicato che l'enzima primario responsabile per il limitato metabolismo di sitagliptin è il CYP3A4 con un contributo del CYP2C8.

In pazienti con funzione renale normale il metabolismo, incluso quello del CYP3A4, ha un ruolo limitato nella clearance di sitagliptin. Il metabolismo potrebbe avere un ruolo più significativo per l'eliminazione di sitagliptin nel contesto di insufficienza renale grave o di ESRD. Per questa ragione è possibile che potenti inibitori del CYP3A4 (es. chetoconazolo, itraconazolo, ritonavir, claritromicina) possano alterare la farmacocinetica di sitagliptin in pazienti con insufficienza renale grave o ESRD. Gli effetti dei potenti inibitori del CYP3A4 in un quadro di insufficienza renale non sono stati accertati in alcun studio clinico.

Studi di trasporto *in vitro* hanno mostrato che sitagliptin è un substrato per p-glicoproteina e OAT3. Il trasporto di sitagliptin mediato da OAT3 è stato inibito *in vitro* dal probenecid, sebbene il rischio di interazioni clinicamente rilevanti venga considerato limitato. La somministrazione concomitante di OAT3 inibitori non è stata valutata *in vivo*.

Effetti di sitagliptin su altri medicinali

Dati *in vitro* suggeriscono che sitagliptin non inibisce e non induce gli isoenzimi del CYP450. Negli studi clinici sitagliptin non ha alterato significativamente le farmacocinetiche di metformina, gliburide, simvastatina, rosiglitazone, warfarin, o contraccettivi orali, fornendo evidenza *in vivo* di una bassa propensione a causare interazioni con i substrati di CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, e con il trasportatore di cationi organici (OCT).

Sitagliptin ha avuto un effetto limitato sulle concentrazioni plasmatiche di digossina, e potrebbe essere un lieve inibitore della p-glicoproteina *in vivo*.

Digossina: Sitagliptin ha avuto un effetto limitato sulle concentrazioni plasmatiche della digossina. Dopo la somministrazione di 0,25 mg digossina in concomitanza con 100 mg al giorno di sitagliptin per 10 giorni, l'AUC plasmatico della digossina è aumentato in media dell'11 %, e la C_{max} plasmatica è aumentata in media del 18 %. Non sono raccomandati aggiustamenti della dose di digossina. La tossicità per digossina deve essere tuttavia monitorata nei pazienti a rischio di tossicità per digossina quando sitagliptin e digossina vengono somministrati in concomitanza.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati sull'uso di sitagliptin in donne in gravidanza. Studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva ad alti dosaggi di sitagliptin (vedere paragrafo 5.3).

Un limitato quantitativo di dati suggerisce che l'uso di metformina in donne in gravidanza non si associa con un aumento del rischio di malformazioni congenite. Gli studi su animali con metformina non evidenziano effetti dannosi su gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, sviluppo natale o postnatale (vedere anche paragrafo 5.3).

Janumet non deve essere usato in gravidanza. Se una paziente desidera una gravidanza o se si verifica una gravidanza, la terapia con Janumet deve essere interrotta e si deve passare appena possibile ad un trattamento con insulina.

Non sono stati eseguiti studi su animali con i principi attivi di Janumet associati. Studi eseguiti con i singoli principi attivi hanno mostrato l'escrezione di sitagliptin e metformina nel latte di ratti che

allattano. La metformina è escreta nel latte umano in piccoli quantitativi. Non è noto se sitagliptin venga escreto nel latte umano. Janumet non deve pertanto essere usato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Con Janumet non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guida o si usano macchinari si deve tuttavia tenere presente che sono stati segnalati con sitagliptin capogiro e sonnolenza.

In aggiunta, quando Janumet è usato in associazione con sulfoniluree i pazienti devono essere messi al corrente del rischio di ipoglicemia.

4.8 Effetti indesiderati

Non sono stati effettuati studi clinici terapeutici con Janumet compresse sebbene sia stata dimostrata la bioequivalenza di Janumet con sitagliptin e metformina somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 5.2).

Sitagliptin e metformina

In studi in doppio cieco le reazioni avverse considerate correlate al farmaco riportate in eccedenza (> 0,2% e differenza > 1 paziente) su placebo nei pazienti trattati con sitagliptin in associazione con metformina sono elencate sotto usando la classificazione per sistemi e organi secondo MeDRA e la frequenza assoluta (Tabella 1).

Le frequenze sono definite come: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rare (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); e molto rare ($< 1/10.000$).

Tabella 1. La frequenza di reazioni avverse identificate in studi clinici controllati con placebo

Reazione avversa	Frequenza della reazione avversa per regime di trattamento	
	Sitagliptin con metformina ¹	Sitagliptin con metformina ed una sulfonilurea ²
Esami diagnostici		
riduzione del glucosio ematico	Non comune	
Patologie del sistema nervoso		
sonnolenza	Non comune	
Patologie gastrointestinali		
diarrea	Non comune	
nausea	Comune	
costipazione		Comune
dolore addominale alto	Non comune	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
ipoglicemia*		Molto comune

* In studi clinici con sitagliptin in monoterapia e sitagliptin in associazione con metformina, l'incidenza di ipoglicemia riportata con sitagliptin è stata simile a quella dei pazienti che assumevano placebo.

¹In questo studio controllato con placebo di 24 settimane con sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad un trattamento in corso con metformina, l'incidenza delle reazioni avverse considerate

come correlate al farmaco nei pazienti trattati con sitagliptin aggiunto ad un trattamento in corso con metformina rispetto al placebo aggiunto ad un trattamento in corso con metformina è stata del 9,3% e del 10,1%, rispettivamente.

In un ulteriore studio a 1 anno con sitagliptin 100 mg al giorno aggiunto ad un trattamento in corso con metformina, l'incidenza di reazioni avverse considerate come correlate al farmaco in pazienti trattati con sitagliptin aggiunto ad un trattamento in corso con metformina rispetto a sulfonilurea aggiunta ad un trattamento in corso con metformina è stata del 14,5% e del 30,3%, rispettivamente.

In studi combinati fino ad 1 anno di durata di confronto fra sitagliptin aggiunto ad un trattamento in corso con metformina e una sulfonilurea aggiunta ad un trattamento in corso con metformina, le reazioni avverse considerate correlate al farmaco verificatesi in eccesso in pazienti trattati con sitagliptin 100 mg ($> 0,2\%$ e differenza > 1 paziente) rispetto ai pazienti trattati con una sulfonilurea sono le seguenti: anoressia (Disturbi del metabolismo e della nutrizione; frequenza non comune) e calo ponderale (Esami diagnostici; frequenza non comune).

²In questo studio di 24 settimane controllato con placebo su sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto al trattamento di associazione in corso con glimepiride e metformina, l'incidenza globale di reazioni avverse considerate come correlate al farmaco in pazienti trattati con l'aggiunta di sitagliptin al trattamento in corso con glimepiride e metformina rispetto ai pazienti trattati con l'aggiunta di placebo al trattamento in corso con glimepiride e metformina è stata del 18,1% e del 7,1%, rispettivamente.

In uno studio di 24 settimane con iniziale terapia di associazione con sitagliptin e metformina somministrate due volte al giorno (sitagliptin/metformina 50 mg/500 mg o 50 mg/1000 mg), l'incidenza globale di reazioni avverse considerate come correlate al farmaco in pazienti trattati con la terapia di associazione con sitagliptin e metformina rispetto ai pazienti trattati con placebo è stata del 14,0% e del 9,7% rispettivamente. L'incidenza globale di reazioni avverse considerate come correlate al farmaco in pazienti trattati con la terapia di associazione con sitagliptin e metformina è stata paragonabile a quella di metformina da sola (14,0% in entrambi i trattamenti) e superiore rispetto al trattamento con sitagliptin da solo (6,7%), con differenze rispetto a sitagliptin da solo dovute principalmente a reazioni avverse gastrointestinali.

Informazioni aggiuntive sui singoli principi attivi dell'associazione a dosaggio fisso

Sitagliptin

Inoltre, in studi in monoterapia fino a 24 settimane con sitagliptin 100 mg da solo una volta al giorno rispetto a placebo, le reazioni avverse considerate come correlate al farmaco verificatesi in eccesso nei pazienti trattati con sitagliptin ($> 0,2\%$ e differenza > 1 paziente) rispetto ai pazienti trattati con placebo sono cefalea, ipoglicemia, costipazione, e capogiro.

Oltre alle reazioni avverse correlate al farmaco descritte sopra, eventi avversi (riportati indipendentemente dalla relazione causale con il farmaco) che si sono verificati in almeno il 5% dei casi e più comunemente in pazienti trattati con sitagliptin hanno incluso infezione del tratto respiratorio superiore e nasofaringite. Ulteriori eventi avversi che si sono verificati più di frequente in pazienti trattati con sitagliptin (non hanno raggiunto il livello del 5%, ma si sono verificati con un'incidenza di $> 0,5\%$ più alta con sitagliptin che nel gruppo di controllo) hanno incluso osteoartrite e dolore alle estremità.

In tutti gli studi clinici è stato osservato un lieve aumento delle conta dei leucociti (una differenza in leucociti vs placebo di circa 200 cellule/microlitro; conta media dei leucociti al basale pari a circa 6600 cellule/microlitro) a causa di un incremento dei neutrofili. Questa osservazione è stata fatta nella maggior parte degli studi, ma non in tutti. Questa alterazione dei parametri di laboratorio non viene considerata clinicamente rilevante.

Con il trattamento con sitagliptin non sono stati osservati cambiamenti significativi dei segni vitali o del tracciato ECG (incluso l'intervallo QTc).

Esperienza post-marketing:

Nel corso dell'esperienza post-marketing di Janumet o sitagliptin, uno dei principi attivi di Janumet, sono state segnalate le seguenti ulteriori reazioni avverse (frequenza sconosciuta): reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi, angioedema, eruzione cutanea, orticaria, e patologie cutanee esfoliative inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (vedere paragrafo 4.4).

Metformina

Dati di studi clinici e dati post-marketing

La tabella 2 elenca le reazioni avverse usando la classificazione per sistemi e organi e per categorie di frequenza. Le categorie di frequenza si basano sulle informazioni riportate sul riassunto delle caratteristiche del prodotto di metformina disponibile in Unione Europea.

Tabella 2. La frequenza di reazioni avverse con metformina identificate in studi clinici e nell'esperienza post-marketing

Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	
gusto metallico	Comune
Patologie gastrointestinali	
sintomi gastrointestinali ^a	Molto comuni
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
orticaria, eritema, prurito	Molto rari
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
acidosi lattica	Molto rara
carenza di vitamina B12 ^b	Molto rara
Patologie epatobiliari	
disturbi della funzione epatica, epatite	Molto rari

^a I sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito si verificano con maggiore frequenza all'inizio della terapia e nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente.

^b Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato con una riduzione dell'assorbimento della vitamina B12 che molto raramente può portare a carenza clinicamente rilevante di vitamina B12 (es., anemia megaloblastica).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati di sovradosaggio con Janumet.

Durante gli studi clinici controllati in individui sani, dosaggi singoli di sitagliptin fino a 800 mg sono stati generalmente ben tollerati. In uno studio sono stati osservati aumenti minimi del QTc, non considerati clinicamente rilevanti con una dose di sitagliptin di 800 mg. Non vi è esperienza con dosi superiori a 800 mg nell'uomo. In studi di Fase I a dosi multiple, non ci sono state reazioni avverse

cliniche considerate correlate con il dosaggio con dosi di sitagliptin fino a 600 mg al giorno per 10 giorni e 400 mg al giorno fino a 28 giorni.

Un grande sovradosaggio di metformina (o co-esistenti fattori di rischio per acidosi lattica) può portare ad acidosi lattica che è una emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. L'emodialisi è il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina.

La dializzabilità di sitagliptin è modesta. Negli studi clinici, circa il 13,5% della dose è stata rimossa nel corso di una sessione di emodialisi di 3-4 ore. Si può prendere in considerazione un'emodialisi prolungata se ritenuto appropriato dal punto di vista clinico. La dializzabilità di sitagliptin con dialisi peritoneale non è nota.

In caso di sovradosaggio, è ragionevole fare uso delle comuni misure di supporto, per esempio, rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, fare uso di monitoraggio clinico (incluso un tracciato ECG), e istituire terapia di supporto qualora richiesto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD07

Janumet è un'associazione di due farmaci anti-iperglicemici con meccanismo d'azione complementare per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: sitagliptin fosfato, un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), e metformina cloridrato, appartenente alla classe dei biguanidi.

Sitagliptin

Sitagliptin fosfato è un inibitore dell'enzima dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) attivo per via orale, potente, ed altamente selettivo per il trattamento del diabete di tipo 2. Gli inibitori della DPP-4 sono una classe di farmaci che agiscono aumentando i livelli di incretina. Inibendo l'enzima DPP-4, sitagliptin aumenta i livelli dei due ormoni notoriamente attivi del gruppo delle incretine, il peptide-1 glucagone-simile (GLP-1) ed il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP). Le incretine fanno parte di un sistema endogeno coinvolto nella regolamentazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Quando la glicemia è normale o elevata, GLP-1 e GIP aumentano la sintesi e il rilascio di insulina da parte delle cellule pancreatiche beta. GLP-1 diminuisce inoltre la secrezione di glucagone da parte delle cellule pancreatiche alfa, con ridotta produzione epatica di glucosio. Quando la glicemia è bassa, il rilascio di insulina non è aumentato e la secrezione di glucagone non è soppressa. Sitagliptin, è un inibitore potente e altamente selettivo dell'enzima DPP-4 e non inibisce a concentrazioni terapeutiche l'attività degli enzimi strettamente correlati DPP-8 o DPP-9. Sitagliptin differisce nella struttura chimica e nell'azione farmacologica da analoghi del GLP-1, insulina, sulfoniluree o meglitinidi, biguanidi, agonisti del recettore gamma attivati dal proliferatore del perossisoma (PPAR γ), inibitori dell'alfa-glucosidasi, e analoghi dell'amilina.

Sitagliptin nel complesso ha migliorato il controllo glicemico quando usato in associazione con metformina (come terapia iniziale o come terapia aggiuntiva) e in associazione con una sulfonilurea e metformina, in base alle riduzioni clinicamente rilevanti in HbA_{1c} registrate agli endpoint degli studi rispetto al basale (vedere tabella 3).

Negli studi clinici, sitagliptin in monoterapia ha migliorato il controllo glicemico con riduzioni significative della emoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) e del glucosio plasmatico a digiuno e post-prandiale. Riduzione del glucosio plasmatico a digiuno (FPG) è stata osservata a 3 settimane, momento della prima misurazione del FPG. L'incidenza di ipoglicemia in pazienti trattati con sitagliptin è stata simile a quella del placebo. Con la terapia con sitagliptin il peso corporeo non è aumentato rispetto al basale.

Sono stati osservati miglioramenti degli indicatori surrogati di funzione delle cellule beta, inclusi HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), del rapporto proinsulina/insulina, e delle misure di risposta delle cellule beta al test di tolleranza ai pasti con campionamenti frequenti.

Studi con sitagliptin in associazione con metformina

In uno studio di 24 settimane, controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di sitagliptin 100 mg una volta al giorno ad un trattamento in corso con metformina, sitagliptin ha prodotto miglioramenti significativi sui parametri glicemici rispetto al placebo. La variazione del peso corporeo rispetto al basale nei pazienti trattati con sitagliptin è stata simile a quella dei pazienti trattati con placebo. In questo studio c'è stata una incidenza di ipoglicemia simile nei pazienti trattati con sitagliptin o con placebo.

In uno studio fattoriale di terapia iniziale di 24 settimane controllato con placebo, sitagliptin 50 mg due volte al giorno in associazione con metformina (500 mg o 1000 mg due volte al giorno) ha fornito miglioramenti significativi sui parametri glicemici rispetto ad entrambe le monoterapie. La riduzione di peso corporeo con la terapia di associazione con sitagliptin e metformina è stata simile a quella osservata con metformina da sola o con placebo; non c'è stata variazione rispetto al basale nei pazienti in terapia con sitagliptin da solo. L'incidenza della ipoglicemia è stata simile tra i gruppi di trattamento.

Studio con sitagliptin in associazione con metformina e una sulfonilurea

Uno studio di 24 settimane controllato con placebo è stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di sitagliptin (100 mg una volta al giorno) aggiunto a glimepiride (da sola o in associazione con metformina). L'aggiunta di sitagliptin a glimepiride e metformina ha fornito significativi miglioramenti nei parametri glicemici. I pazienti trattati con sitagliptin hanno avuto un modesto aumento del peso corporeo (+1,1 kg) rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Tabella 3: risultati relativi alla HbA_{1c} in studi di terapia di associazione di sitagliptin e metformina controllati con placebo*

Studio	Valore medio al basale della HbA _{1c} (%)	Variazione media dal basale della HbA _{1c} (%) alla settimana 24 [†]	Variazione media placebo-corretta della HbA _{1c} (%) alla settimana 24 [†] (95 % IC)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad una terapia in corso con metformina (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad una terapia in corso con glimepiride + metformina (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)
Terapia iniziale (due volte al giorno): Sitagliptin 50 mg + metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Terapia iniziale (due volte al giorno): Sitagliptin 50 mg + metformina 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)

* Tutti i pazienti trattati (analisi intention-to-treat).

† Medie dei minimi quadrati aggiustate per stato della precedente terapia anti-iperglicemica e valore basale.

‡ $p < 0,001$ comparato con placebo o placebo + terapia di associazione.

In uno studio di 52 settimane, di confronto su efficacia e sicurezza dell'aggiunta di sitagliptin 100 mg una volta al giorno o glipizide (una sulfonilurea) in pazienti con controllo glicemico inadeguato in monoterapia con metformina, sitagliptin è risultato simile a glipizide nel ridurre HbA_{1c} (-0,7 % di variazione media dal basale alla settimana 52, con HbA_{1c} al basale di circa il 7,5% in entrambi i gruppi). Il dosaggio medio di glipizide utilizzato nel gruppo di confronto è stato di 10 mg/die con circa il 40% dei pazienti che richiedevano un dosaggio di glipizide di ≤ 5 mg/die per tutto lo studio. I pazienti nel gruppo sitagliptin tuttavia sono andati incontro ad un numero maggiore di interruzioni per assenza di efficacia rispetto al gruppo glipizide. I pazienti trattati con sitagliptin hanno mostrato una diminuzione media di peso corporeo dal basale (-1,5 kg) significativa rispetto a un aumento di peso significativo riscontrato nei pazienti in terapia con glipizide (+1,1 kg). In questo studio, il rapporto proinsulina/insulina, un marker di efficienza di sintesi e rilascio dell'insulina, è migliorato con sitagliptin ed è peggiorato con il trattamento con glipizide. L'incidenza dell'ipoglicemia nel gruppo sitagliptin (4,9%) è risultata significativamente inferiore a quella nel gruppo glipizide (32,0%).

Metformina

La metformina è un biguanide con effetti anti-iperglicemici, che abbassa sia i livelli basali che quelli postprandiali del glucosio plasmatico. Non stimola la secrezione di insulina e pertanto non produce ipoglicemia.

La metformina può agire con tre meccanismi:

- riducendo la produzione di glucosio a livello epatico tramite inibizione di gluconeogenesi e glicogenolisi
- nel muscolo, aumentando lievemente la sensibilità all'insulina, migliorando la captazione periferica di glucosio e la sua utilizzazione
- rallentando l'assorbimento intestinale di glucosio.

La metformina stimola la sintesi intracellulare di glicogeno agendo sulla glicogeno sintasi.

Metformina aumenta la capacità di trasporto di tipi specifici di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4).

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha un effetto favorevole sul metabolismo lipidico. Questo effetto è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio e lungo termine: la metformina riduce i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi.

Lo studio prospettico randomizzato UKPDS ha dimostrato il beneficio a lungo termine di un controllo intensivo della glicemia nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati effettuata in pazienti in eccesso ponderale trattati con metformina dopo il fallimento della dieta da sola ha mostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicazione correlata con il diabete nel gruppo di trattamento con metformina (29,8 eventi/1000 pazienti-anno) versus la dieta da sola (43,3 eventi/1000 pazienti-anno), $p=0,0023$, e versus i gruppi di trattamento combinati sulfonilurea e insulina in monoterapia (40,1 eventi/1000 pazienti-anno), $p=0,0034$
- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi tipo di morte correlata con il diabete: metformina 7,5 eventi/1000 pazienti-anno, dieta da sola 12,7 eventi/1000 pazienti-anno, $p=0,017$
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità totale: metformina 13,5 eventi/1000 pazienti-anno versus la dieta da sola 20,6 eventi/1000 pazienti-anno, ($p=0,011$), e versus i gruppi di trattamento combinati sulfonilurea e insulina in monoterapia 18,9 eventi/1000 pazienti-anno ($p=0,021$)

- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1000 pazienti-anno, dieta da sola 18 eventi/1000 pazienti-anno, ($p=0,01$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Janumet

Uno studio di bioequivalenza effettuato in persone sane ha dimostrato che le compresse di associazione Janumet (sitagliptin/metformina cloridrato) sono bioequivalenti alla somministrazione concomitante di singole compresse di sitagliptin fosfato e metformina cloridrato.

Di seguito vengono riportate le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Janumet.

Sitagliptin

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di una dose da 100 mg a soggetti sani, sitagliptin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco (T_{max} mediana) da 1 fino a 4 ore post-dose, l'AUC plasmatica media di sitagliptin è stata di 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{ora}$, la C_{max} è stata di 950 nM. La biodisponibilità assoluta di sitagliptin è di circa 87%. Poiché la somministrazione concomitante con sitagliptin di un pasto ad alto contenuto lipidico non ha avuto effetti sulla farmacocinetica, sitagliptin può essere assunto indipendentemente dai pasti.

L'AUC plasmatica di sitagliptin è aumentata in modo dose-proporzionale. La dose-proporzionalità non è stata accertata per la C_{max} e per la C_{24h} (C_{max} è aumentata in misura maggiore rispetto alla dose-proporzionalità e la C_{24h} è aumentata in misura minore rispetto alla dose-proporzionalità).

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione allo stato stazionario dopo una dose singola endovenosa di 100 mg di sitagliptin a individui sani è di circa 198 litri. La frazione di sitagliptin legata alle plasmaproteine in modo reversibile è bassa (38%).

Metabolismo

Sitagliptin viene eliminato immutato principalmente per via urinaria, e il metabolismo rappresenta una via metabolica minore. Circa il 79% di sitagliptin viene escreto immutato nelle urine.

Dopo una dose di [^{14}C]sitagliptin per os, circa il 16% della radioattività è stata escreta come metaboliti di sitagliptin. Sono state rinvenute tracce di 6 metaboliti di sitagliptin e non si prevede che essi contribuiscano all'attività DPP-4 inibitoria plasmatica di sitagliptin. Studi *in vitro* hanno indicato che l'enzima primariamente responsabile per il limitato metabolismo di sitagliptin è il CYP3A4, con un contributo del CYP2C8.

Dati *in vitro* hanno mostrato che sitagliptin non è un inibitore degli isoenzimi del CYP: CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6, e non è un induttore di CYP3A4 e CYP1A2.

Eliminazione

Dopo la somministrazione di una dose di [^{14}C]sitagliptin *per os* a soggetti sani, circa il 100% della radioattività somministrata è stata eliminata nelle feci (13%) o nelle urine (87%) entro una settimana dalla somministrazione. Il $t_{1/2}$ terminale apparente dopo una dose di 100 mg di sitagliptin *per os* è stato di circa 12,4 ore. Sitagliptin si accumula solo in minima parte con dosi multiple. La clearance renale è stata di circa 350 ml/min.

L'eliminazione di sitagliptin ha luogo *in primis* attraverso l'escrezione renale e implica una secrezione tubulare attiva. Sitagliptin è un substrato per il trasportatore anionico organico umano 3 (hOAT-3), che può essere implicato nell'eliminazione renale di sitagliptin. La rilevanza clinica di hOAT-3 nel

trasporto di sitagliptin non è stata stabilita. Sitagliptin è anche un substrato della p-glicoproteina, che può anche essere implicata nel mediare l'eliminazione renale di sitagliptin. Tuttavia la ciclosporina, un inibitore della p-glicoproteina, non ha ridotto la clearance renale di sitagliptin. Sitagliptin non è un substrato per i trasportatori OCT2 o OAT1 o PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin non ha inibito il trasporto mediato da OAT3 (IC₅₀=160 µM) o p-glicoproteina (fino a 250 µM) a concentrazioni plasmatiche rilevanti dal punto di vista terapeutico. In uno studio clinico sitagliptin ha avuto un effetto limitato sulle concentrazioni della digossina plasmatica indicando che sitagliptin potrebbe essere un lieve inibitore della p-glicoproteina.

Caratteristiche dei pazienti

La farmacocinetica di sitagliptin è stata generalmente simile in soggetti sani e in pazienti con diabete di tipo 2.

Insufficienza renale

È stato condotto uno studio a dose singola in aperto per valutare la farmacocinetica di un dosaggio ridotto di sitagliptin (50 mg) in pazienti con vari gradi di insufficienza renale cronica rispetto a individui di controllo sani. Lo studio ha incluso pazienti con insufficienza renale classificati in base alla clearance della creatinina come lieve (da 50 a < 80 ml/min), moderata (da 30 a < 50 ml/min), e grave (< 30 ml/min), e pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) in emodialisi.

I pazienti con insufficienza renale lieve non hanno avuto aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di sitagliptin rispetto a controlli sani. In pazienti con insufficienza renale moderata è stato osservato un aumento di circa 2 volte dell'AUC plasmatica di sitagliptin, ed in pazienti con insufficienza renale grave e con ESRD in emodialisi è stato osservato un aumento dell'AUC plasmatica pari a circa 4 volte rispetto a individui sani di controllo. Sitagliptin è stato rimosso in misura limitata dall'emodialisi (13,5% nel corso di una seduta di emodialisi da 3 a 4 ore a cominciare da 4 ore post-dose). L'uso di sitagliptin non è raccomandato nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave inclusi quelli con ESRD in quanto l'esperienza in questo tipo di pazienti è troppo limitata (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica

Non è necessario alcun aggiustamento di dose di sitagliptin in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (punteggio di Child-Pugh ≤ 9). Non c'è esperienza clinica in pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh > 9). Poiché tuttavia sitagliptin viene eliminato in primo luogo per via renale, non è previsto che l'insufficienza epatica grave influenzi la farmacocinetica di sitagliptin.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento di dose in base all'età. L'età non ha avuto un impatto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di sitagliptin in base ai dati di un'analisi di farmacocinetica di popolazione di fase I e di fase II. Negli anziani (da 65 a 80 anni) sono state osservate concentrazioni plasmatiche superiori di circa il 19% rispetto ai giovani.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi con sitagliptin nei pazienti pediatrici.

Altre caratteristiche dei pazienti

Non è necessario alcun aggiustamento di dose in base a sesso, etnia, o indice di massa corporea (BMI). Queste caratteristiche non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di sitagliptin in base ai dati di un'analisi composita di farmacocinetica di fase I e ai dati di un'analisi di farmacocinetica di popolazione di fase I e di fase II.

Metformina

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, il T_{max} è raggiunto in 2,5 ore. In soggetti sani la biodisponibilità assoluta di metformina 500 mg compresse è di circa 50-60 %. Dopo una dose orale, la frazione non assorbita recuperata nelle feci è stata del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile e incompleto. Si assume che la farmacocinetica dell'assorbimento di metformina è non lineare. Alle dosi usuali e agli usuali schemi posologici, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e sono generalmente inferiori a 1 µg/ml. In studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non hanno superato i 4 µg/ml, anche alle massime dosi.

Il cibo riduce l'entità dell'assorbimento di metformina e lo rallenta lievemente. Successivamente alla somministrazione di una dose da 850 mg è stata riscontrata riduzione del 40% delle concentrazioni plasmatiche di picco, riduzione del 25% della AUC e un prolungamento di 35 minuti del tempo della concentrazione plasmatica di picco. La rilevanza clinica di questa riduzione non è nota.

Distribuzione

Il legame proteico è trascurabile. La metformina si ripartisce negli eritrociti. Il picco ematico è più basso rispetto al picco plasmatico e si raggiunge approssimativamente nello stesso momento. I globuli rossi molto probabilmente rappresentano un compartimento secondario di distribuzione. Il volume medio di distribuzione è oscillato tra 63 – 276 l.

Metabolismo

Metformina è escreta imm modificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La clearance renale di metformina è > 400 ml/min, ciò indica che metformina è eliminata attraverso filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. In seguito ad una dose orale, l'emivita terminale di eliminazione apparente è di circa 6,5 ore. Quando vi è una alterazione della funzione renale, la clearance renale è ridotta in proporzione a quella della creatinina e quindi c'è un prolungamento dell'emivita, con conseguente aumento dei livelli plasmatici di metformina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Con Janumet non sono stati effettuati studi sull'animale.

In studi di 16 settimane nei quali i cani sono stati trattati con metformina da sola o con una associazione di metformina e sitagliptin, non si è osservata tossicità aggiuntiva con la terapia di associazione. Il NOEL in questi studi è stato osservato ad esposizioni di sitagliptin di circa 6 volte l'esposizione nell'uomo e ad esposizioni di metformina di circa 2,5 volte l'esposizione nell'uomo.

I seguenti dati derivano da studi effettuati con sitagliptin o metformina separatamente.

Sitagliptin

Nei roditori a valori di esposizione sistemica uguali a 58 volte all'esposizione nell'uomo sono state osservate tossicità renale ed epatica, mentre il livello senza effetto è stato trovato a 19 volte l'esposizione nell'uomo. Nei ratti, a livelli di esposizione uguali a 67 volte l'esposizione clinica nell'uomo sono state osservate anomalie degli incisivi; il livello senza effetto per questo evento è stato di 58 volte in base allo studio di 14 settimane sui ratti. La rilevanza di questi dati per l'uomo non è nota. Nei cani a livelli di esposizione pari a circa 23 volte il livello di esposizione clinica sono stati osservati segni fisici transitori legati al trattamento alcuni dei quali suggeriscono tossicità neurale, quali respiro a bocca aperta, salivazione, emesi bianca schiumosa, atassia, tremore, diminuzione dell'attività e/o postura "a gobba". A dosaggi equivalenti a circa 23 volte il livello di esposizione sistemica nell'uomo, è stata inoltre osservata a livello istologico una degenerazione del muscolo scheletrico da molto lieve a lieve. Un livello senza effetto per questi eventi è stato trovato ad un'esposizione pari a 6 volte il livello di esposizione clinica.

Sitagliptin non ha mostrato genotossicità negli studi preclinici. Sitagliptin non è stato carcinogenico nei topi. Nei ratti vi è stato un aumento dell'incidenza di adenomi e carcinomi epatici a livelli di esposizione sistemica pari a 58 volte l'esposizione nell'uomo. Poiché è stato mostrato che l'epatotossicità è correlata con l'induzione di neoplasie epatiche nel ratto, questo aumento dei tumori epatici nel ratto è probabilmente secondario alla tossicità epatica cronica che si verifica a questi dosaggi elevati.

A causa dell'ampio margine di sicurezza (19 volte a questo livello senza effetto), queste lesioni neoplastiche non sono considerate rilevanti rispetto alle circostanze di esposizione nell'uomo.

In ratti maschi e femmine trattati con sitagliptin prima e dopo l'accoppiamento non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità.

In studi sullo sviluppo pre-/postnatale condotti su ratti sitagliptin non ha mostrato effetti avversi.

Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato un lieve aumento dell'incidenza di malformazioni delle coste fetali (coste assenti, ipoplasiche e ondulate) nella prole di ratti a livelli di esposizione superiori di 29 volte ai livelli di esposizione nell'uomo. In conigli a livelli di esposizione superiori a 29 volte i livelli di esposizione nell'uomo è stata osservata tossicità materna. A causa degli ampi margini di sicurezza, questi reperti non suggeriscono la presenza di rischi rilevanti per la riproduzione nell'uomo. Sitagliptin viene secreto in quantità apprezzabili nel latte di ratti durante l'allattamento (rapporto latte/plasma: 4:1).

Metformina

I dati preclinici relativi alla metformina non mostrano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali farmacologici di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

cellulosa microcristallina (E460)
povidone K29/32 (E1201)
sodio lauril solfato
sodio stearil fumarato

Rivestimento della compressa:

polivinil alcol
macrogol 3350
talco (E553b)
titanio diossido (E171)
ferro ossido rosso (E172)
ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opachi (PVC/PE/PVDC e alluminio). Confezioni da 14, 28, 56, 112, 168 o 196 compresse rivestite con film. Confezione da 50 x 1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Janumet 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di sitagliptin (come fosfato monoidrato) e 1000 mg di metformina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film a forma di capsula, rossa con impresso "577" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per i pazienti con diabete mellito di tipo 2:

Janumet è indicato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di metformina da sola o in quei pazienti già in trattamento con l'associazione di sitagliptin e metformina.

Janumet è anche indicato in associazione con una sulfonilurea (es., triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di metformina ed una sulfonilurea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose della terapia anti-iperglicemica con Janumet deve essere personalizzata sulla base del regime di trattamento corrente del paziente, dell'efficacia, e tollerabilità non superando il dosaggio giornaliero massimo raccomandato di sitagliptin 100 mg.

Pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il dosaggio massimo tollerato di metformina in monoterapia

Per i pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con metformina da sola, il dosaggio usuale iniziale di Janumet deve essere sitagliptin 50 mg due volte al giorno (dosaggio giornaliero totale di 100 mg) più metformina a dosaggio invariato.

Pazienti che passano da un regime di associazione con sitagliptin e metformina

Per i pazienti che passano da un regime di associazione con sitagliptin e metformina, la terapia con Janumet deve essere iniziata mantenendo invariato il dosaggio di sitagliptin e metformina.

Pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con una duplice terapia di associazione con il dosaggio massimo tollerato di metformina ed una sulfonilurea

La dose di Janumet deve essere sitagliptin 50 mg due volte al giorno (dosaggio giornaliero totale di 100 mg) ed una dose di metformina simile a quella già assunta. Quando Janumet è usato in associazione con una sulfonilurea, si può rendere necessario un dosaggio più basso della sulfonilurea per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Per dosaggi differenti di metformina, Janumet è disponibile in dosaggi di sitagliptin 50 mg e metformina cloridrato 850 mg o metformina cloridrato 1000 mg.

Tutti i pazienti devono continuare la loro dieta con una adeguata distribuzione dell'assunzione di carboidrati durante la giornata. I pazienti in eccesso ponderale devono continuare la loro dieta a ristretto apporto calorico.

Janumet deve essere assunto due volte al giorno con i pasti per ridurre gli effetti indesiderati gastrointestinali associati con l'uso di metformina.

Pazienti con insufficienza renale

Janumet non deve essere assunto da pazienti con alterazione moderata o severa della funzione renale (clearance della creatinina < 60 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica

Janumet non deve essere assunto da pazienti con alterazione della funzione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Anziani

Poiché metformina e sitagliptin sono escreti dal rene, Janumet deve essere usato con cautela con l'aumentare dell'età. È necessario il monitoraggio della funzione renale per prevenire l'acidosi lattica associata con l'uso di metformina, particolarmente nell'anziano (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Sono disponibili dati di sicurezza limitati su sitagliptin in pazienti di età > 75 anni e in questi casi si deve agire con cautela.

Popolazione pediatrica

L'uso di Janumet in bambini di età inferiore a 18 anni non è raccomandato in quanto non vi sono dati di sicurezza e di efficacia in questa popolazione.

4.3 Controindicazioni

Janumet è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8);
- chetoacidosi diabetica, precoma diabetico;
- alterazione moderata o severa della funzione renale (clearance della creatinina < 60 ml/min) (vedere paragrafo 4.4);
- stati acuti che potenzialmente possono alterare la funzione renale quali:
 - disidratazione,
 - infezione severa,
 - shock,
 - somministrazione endovascolare di mezzi di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4);
- malattia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale quale:
 - insufficienza cardiaca o respiratoria,
 - infarto del miocardio recente,
 - shock;
- alterazione della funzione epatica;
- intossicazione acuta da alcool, alcolismo;
- allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generalità

Janumet non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1 e non deve essere usato per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una complicazione metabolica molto rara, ma seria (alto tasso di mortalità in assenza di un tempestivo trattamento) che può verificarsi a causa dell'accumulo di metformina. I casi segnalati di acidosi lattica in pazienti in terapia con metformina si sono verificati principalmente in pazienti diabetici con insufficienza renale clinicamente rilevante. L'incidenza della acidosi lattica può e deve essere ridotta valutando anche gli altri fattori di rischio associati quali diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcool, insufficienza epatica, e qualsiasi condizione associata con ipossia.

Diagnosi

L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale ed ipotermia seguiti da coma. I reperti diagnostici di laboratorio sono riduzione del pH del sangue, livelli plasmatici di lattato al di sopra di 5 mmol/l, ed un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato. Nel caso in cui si sospetti una acidosi metabolica, il trattamento con il medicinale deve essere interrotto ed il paziente deve essere immediatamente ricoverato in ospedale (vedere paragrafo 4.9).

Funzione renale

È noto che metformina e sitagliptin sono escreti essenzialmente per via renale. L'acidosi lattica correlata con l'uso di metformina aumenta con il grado di alterazione della funzione renale, pertanto, le concentrazioni sieriche di creatinina devono essere determinate con regolarità:

- almeno una volta l'anno in pazienti con funzione renale normale
- da due a quattro volte l'anno almeno in pazienti con livelli di creatinina sierica ai limiti superiori della norma o al di sopra di essi e nei pazienti anziani.

Nei pazienti anziani una ridotta funzionalità renale è frequente e asintomatica. Deve essere prestata particolare attenzione in situazioni nelle quali la funzione renale può andare incontro ad alterazione, per esempio quando si inizia una terapia anti-ipertensiva o una terapia diuretica o quando si inizia un trattamento con un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS).

Ipoglicemia

I pazienti in trattamento con Janumet in associazione con una sulfonilurea possono essere a rischio di ipoglicemia. Pertanto, può essere necessaria una riduzione del dosaggio della sulfonilurea.

Non è stato adeguatamente studiato l'uso di Janumet in associazione con insulina.

Reazioni di ipersensibilità

Nel corso dell'esperienza post-marketing sono state segnalate gravi reazioni di ipersensibilità in pazienti trattati con sitagliptin. Queste reazioni comprendono anafilassi, angioedema, patologie cutanee esfoliative inclusa la sindrome di Stevens-Johnson. La comparsa di queste reazioni si verifica nei tre mesi successivi all'inizio della terapia con sitagliptin, in alcuni casi si è verificata dopo la prima somministrazione. Nel caso in cui si sospetti una reazione di ipersensibilità, si deve interrompere la terapia con Janumet, valutare altre potenziali cause di questo evento, e istituire un trattamento alternativo per il diabete (vedere paragrafo 4.8).

Interventi chirurgici

Poiché Janumet contiene metformina cloridrato, il trattamento deve essere interrotto 48 ore prima dell'intervento chirurgico con anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia con Janumet non deve essere ripresa prima delle 48 ore successive all'intervento chirurgico e può essere ripresa soltanto dopo che la funzione renale sia stata nuovamente controllata e trovata nella norma.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

In studi effettuati in radiologia è risultato che la somministrazione endovascolare di mezzi di contrasto iodati può portare a insufficienza renale la quale è stata associata con acidosi lattica in pazienti in terapia con metformina. Pertanto, la terapia con Janumet deve essere interrotta prima, o al momento del test e non deve essere ripresa prima delle 48 ore successive al test, e può essere ripresa soltanto dopo che la funzione renale sia stata nuovamente controllata e trovata nella norma (vedere paragrafo 4.5).

Variazione dello stato clinico di pazienti con diabete di tipo 2 precedentemente controllato

Un paziente con diabete di tipo 2 precedentemente controllato con Janumet che sviluppa alterazioni dei parametri di laboratorio o malattia clinica (specialmente malattia vaga e scarsamente definita) deve essere prontamente valutato per verificare la presenza di chetoacidosi o acidosi lattica. Si devono valutare elettroliti e chetoni sierici, glicemia e, se indicato, pH del sangue, livelli ematici di lattato, piruvato, e metformina. Qualora si verifichi qualsiasi forma di acidosi, la terapia con Janumet deve essere immediatamente interrotta e si devono mettere in atto altre appropriate misure correttive.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In pazienti con diabete di tipo 2 la somministrazione concomitante di dosi multiple di sitagliptin (50 mg due volte al giorno) e metformina (1000 mg due volte al giorno) non ha alterato in modo clinicamente rilevante le farmacocinetiche di sitagliptin o metformina.

Non sono stati effettuati con Janumet studi farmacocinetici di interazione; tuttavia, tali studi sono stati condotti con i singoli principi attivi di Janumet, sitagliptin e metformina.

C'è un aumento del rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcol (specialmente in caso di digiuno, malnutrizione o insufficienza epatica) a causa della metformina, principio attivo di Janumet (vedere paragrafo 4.4). Si deve evitare l'assunzione di alcol e di medicinali contenenti alcol.

Agenti cationici che sono eliminati tramite secrezione tubulare renale (es., cimetidina) possono interagire con la metformina con meccanismo competitivo per i sistemi di trasporto tubulare renale che hanno in comune. Uno studio eseguito su sette volontari sani ha mostrato che la cimetidina, somministrata al dosaggio di 400 mg due volte al giorno, ha aumentato l'esposizione sistemica della metformina (AUC) del 50 % e la C_{max} plasmatica dell' 81 %. Pertanto, quando vengono co-somministrati agenti cationici che sono eliminati tramite secrezione tubulare renale si deve prendere in considerazione uno stretto monitoraggio del controllo glicemico, aggiustamento della dose nell'ambito della posologia raccomandata e variazioni della terapia per il diabete.

In studi effettuati in radiologia è risultato che la somministrazione endovascolare di mezzi di contrasto iodati può portare a insufficienza renale, con conseguente accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica. Pertanto, la terapia con Janumet deve essere interrotta prima, o al momento del test e non deve essere ripresa prima delle 48 ore successive al test, e può essere ripresa soltanto dopo che la funzione renale sia stata nuovamente controllata e trovata nella norma (vedere paragrafo 4.4).

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso

Glucocorticoidi (somministrati per via sistemica o locale), beta-2 agonisti, e diuretici hanno una intrinseca attività iperglicemica. Il paziente deve essere informato e devono essere effettuati monitoraggi della glicemia più frequenti, specialmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose dei medicinali anti-iperglicemici deve essere aggiustata durante la terapia con altro farmaco e alla sua interruzione.

Gli ACE-inibitori possono ridurre i livelli ematici di glucosio. Se necessario, la dose dei farmaci anti-iperglicemici deve essere aggiustata durante la terapia con altro farmaco e alla sua interruzione.

Effetti di altri medicinali su sitagliptin

I dati clinici descritti di seguito suggeriscono che il rischio di interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali in somministrazione concomitante è basso.

Ciclosporina: è stato eseguito uno studio per valutare l'effetto di ciclosporina, un potente inibitore della p-glicoproteina, sulle farmacocinetiche di sitagliptin. La somministrazione concomitante di una singola dose orale di sitagliptin 100 mg e di una singola dose orale di ciclosporina 600 mg ha aumentato la AUC e la C_{max} di sitagliptin di circa 29 % e 68 %, rispettivamente. Queste variazioni della farmacocinetica non sono state considerate clinicamente rilevanti. La clearance renale di sitagliptin non è stata alterata in misura rilevante. Non sono attese pertanto interazioni rilevanti con altri inibitori della p-glicoproteina.

Studi *in vitro* hanno indicato che l'enzima primario responsabile per il limitato metabolismo di sitagliptin è il CYP3A4 con un contributo del CYP2C8.

In pazienti con funzione renale normale il metabolismo, incluso quello del CYP3A4, ha un ruolo limitato nella clearance di sitagliptin. Il metabolismo potrebbe avere un ruolo più significativo per l'eliminazione di sitagliptin nel contesto di insufficienza renale grave o di ESRD. Per questa ragione è possibile che potenti inibitori del CYP3A4 (es. chetoconazolo, itraconazolo, ritonavir, claritromicina) possano alterare la farmacocinetica di sitagliptin in pazienti con insufficienza renale grave o ESRD. Gli effetti dei potenti inibitori del CYP3A4 in un quadro di insufficienza renale non sono stati accertati in alcun studio clinico.

Studi di trasporto *in vitro* hanno mostrato che sitagliptin è un substrato per p-glicoproteina e OAT3. Il trasporto di sitagliptin mediato da OAT3 è stato inibito *in vitro* dal probenecid, sebbene il rischio di interazioni clinicamente rilevanti venga considerato limitato. La somministrazione concomitante di OAT3 inibitori non è stata valutata *in vivo*.

Effetti di sitagliptin su altri medicinali

Dati *in vitro* suggeriscono che sitagliptin non inibisce e non induce gli isoenzimi del CYP450. Negli studi clinici sitagliptin non ha alterato significativamente le farmacocinetiche di metformina, gliburide, simvastatina, rosiglitazone, warfarin, o contraccettivi orali, fornendo evidenza *in vivo* di una bassa propensione a causare interazioni con i substrati di CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, e con il trasportatore di cationi organici (OCT).

Sitagliptin ha avuto un effetto limitato sulle concentrazioni plasmatiche di digossina, e potrebbe essere un lieve inibitore della p-glicoproteina *in vivo*.

Digossina: Sitagliptin ha avuto un effetto limitato sulle concentrazioni plasmatiche della digossina. Dopo la somministrazione di 0,25 mg digossina in concomitanza con 100 mg al giorno di sitagliptin per 10 giorni, l'AUC plasmatico della digossina è aumentato in media dell'11 %, e la C_{max} plasmatica è aumentata in media del 18 %. Non sono raccomandati aggiustamenti della dose di digossina. La tossicità per digossina deve essere tuttavia monitorata nei pazienti a rischio di tossicità per digossina quando sitagliptin e digossina vengono somministrati in concomitanza.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati sull'uso di sitagliptin in donne in gravidanza. Studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva ad alti dosaggi di sitagliptin (vedere paragrafo 5.3).

Un limitato quantitativo di dati suggerisce che l'uso di metformina in donne in gravidanza non si associa con un aumento del rischio di malformazioni congenite. Gli studi su animali con metformina non evidenziano effetti dannosi su gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, sviluppo natale o postnatale (vedere anche paragrafo 5.3).

Janumet non deve essere usato in gravidanza. Se una paziente desidera una gravidanza o se si verifica una gravidanza, la terapia con Janumet deve essere interrotta e si deve passare appena possibile ad un trattamento con insulina.

Non sono stati eseguiti studi su animali con i principi attivi di Janumet associati. Studi eseguiti con i singoli principi attivi hanno mostrato l'escrezione di sitagliptin e metformina nel latte di ratti che

allattano. La metformina è escreta nel latte umano in piccoli quantitativi. Non è noto se sitagliptin venga escreto nel latte umano. Janumet non deve pertanto essere usato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Con Janumet non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guida o si usano macchinari si deve tuttavia tenere presente che sono stati segnalati con sitagliptin capogiro e sonnolenza.

In aggiunta, quando Janumet è usato in associazione con sulfoniluree i pazienti devono essere messi al corrente del rischio di ipoglicemia.

4.8 Effetti indesiderati

Non sono stati effettuati studi clinici terapeutici con Janumet compresse sebbene sia stata dimostrata la bioequivalenza di Janumet con sitagliptin e metformina somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 5.2).

Sitagliptin e metformina

In studi in doppio cieco le reazioni avverse considerate correlate al farmaco riportate in eccedenza (> 0,2% e differenza > 1 paziente) su placebo nei pazienti trattati con sitagliptin in associazione con metformina sono elencate sotto usando la classificazione per sistemi e organi secondo MeDRA e la frequenza assoluta (Tabella 1).

Le frequenze sono definite come: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rare (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); e molto rare ($< 1/10.000$).

Tabella 1. La frequenza di reazioni avverse identificate in studi clinici controllati con placebo

Reazione avversa	Frequenza della reazione avversa per regime di trattamento	
	Sitagliptin con metformina ¹	Sitagliptin con metformina ed una sulfonilurea ²
Esami diagnostici		
riduzione del glucosio ematico	Non comune	
Patologie del sistema nervoso		
sonnolenza	Non comune	
Patologie gastrointestinali		
diarrea	Non comune	
nausea	Comune	
costipazione		Comune
dolore addominale alto	Non comune	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
ipoglicemia*		Molto comune

* In studi clinici con sitagliptin in monoterapia e sitagliptin in associazione con metformina, l'incidenza di ipoglicemia riportata con sitagliptin è stata simile a quella dei pazienti che assumevano placebo.

¹In questo studio controllato con placebo di 24 settimane con sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad un trattamento in corso con metformina, l'incidenza delle reazioni avverse considerate come correlate al farmaco nei pazienti trattati con sitagliptin aggiunto ad un trattamento in corso con metformina rispetto al placebo aggiunto ad un trattamento in corso con metformina è stata del 9,3% e del 10,1%, rispettivamente.

In un ulteriore studio a 1 anno con sitagliptin 100 mg al giorno aggiunto ad un trattamento in corso con metformina, l'incidenza di reazioni avverse considerate come correlate al farmaco in pazienti trattati con sitagliptin aggiunto ad un trattamento in corso con metformina rispetto a sulfonilurea aggiunta ad un trattamento in corso con metformina è stata del 14,5% e del 30,3%, rispettivamente.

In studi combinati fino ad 1 anno di durata di confronto fra sitagliptin aggiunto ad un trattamento in corso con metformina e una sulfonilurea aggiunta ad un trattamento in corso con metformina, le reazioni avverse considerate correlate al farmaco verificatesi in eccesso in pazienti trattati con sitagliptin 100 mg (> 0,2 % e differenza > 1 paziente) rispetto ai pazienti trattati con una sulfonilurea sono le seguenti: anoressia (Disturbi del metabolismo e della nutrizione; frequenza non comune) e calo ponderale (Esami diagnostici; frequenza non comune).

²In questo studio di 24 settimane controllato con placebo su sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto al trattamento di associazione in corso con glimepiride e metformina, l'incidenza globale di reazioni avverse considerate come correlate al farmaco in pazienti trattati con l'aggiunta di sitagliptin al trattamento in corso con glimepiride e metformina rispetto ai pazienti trattati con l'aggiunta di placebo al trattamento in corso con glimepiride e metformina è stata del 18,1% e del 7,1%, rispettivamente.

In uno studio di 24 settimane con iniziale terapia di associazione con sitagliptin e metformina somministrate due volte al giorno (sitagliptin/metformina 50 mg/500 mg o 50 mg/1000 mg), l'incidenza globale di reazioni avverse considerate come correlate al farmaco in pazienti trattati con la terapia di associazione con sitagliptin e metformina rispetto ai pazienti trattati con placebo è stata del 14,0 % e del 9,7% rispettivamente. L'incidenza globale di reazioni avverse considerate come correlate al farmaco in pazienti trattati con la terapia di associazione con sitagliptin e metformina è stata paragonabile a quella di metformina da sola (14,0 % in entrambi i trattamenti) e superiore rispetto al trattamento con sitagliptin da solo (6,7 %), con differenze rispetto a sitagliptin da solo dovute principalmente a reazioni avverse gastrointestinali.

Informazioni aggiuntive sui singoli principi attivi dell'associazione a dosaggio fisso

Sitagliptin

Inoltre, in studi in monoterapia fino a 24 settimane con sitagliptin 100 mg da solo una volta al giorno rispetto a placebo, le reazioni avverse considerate come correlate al farmaco verificatesi in eccesso nei pazienti trattati con sitagliptin (> 0,2 % e differenza > 1 paziente) rispetto ai pazienti trattati con placebo sono cefalea, ipoglicemia, costipazione, e capogiro.

Oltre alle reazioni avverse correlate al farmaco descritte sopra, eventi avversi (riportati indipendentemente dalla relazione causale con il farmaco) che si sono verificati in almeno il 5% dei casi e più comunemente in pazienti trattati con sitagliptin hanno incluso infezione del tratto respiratorio superiore e nasofaringite. Ulteriori eventi avversi che si sono verificati più di frequente in pazienti trattati con sitagliptin (non hanno raggiunto il livello del 5%, ma si sono verificati con un'incidenza di > 0,5% più alta con sitagliptin che nel gruppo di controllo) hanno incluso osteoartrite e dolore alle estremità.

In tutti gli studi clinici è stato osservato un lieve aumento delle conta dei leucociti (una differenza in leucociti vs placebo di circa 200 cellule/microlitro; conta media dei leucociti al basale pari a circa 6600 cellule/microlitro) a causa di un incremento dei neutrofili. Questa osservazione è stata fatta nella

maggior parte degli studi, ma non in tutti. Questa alterazione dei parametri di laboratorio non viene considerata clinicamente rilevante.

Con il trattamento con sitagliptin non sono stati osservati cambiamenti significativi dei segni vitali o del tracciato ECG (incluso l'intervallo QTc).

Esperienza post-marketing:

Nel corso dell'esperienza post-marketing di Janumet o sitagliptin, uno dei principi attivi di Janumet, sono state segnalate le seguenti ulteriori reazioni avverse (frequenza sconosciuta): reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi, angioedema, eruzione cutanea, orticaria, e patologie cutanee esfoliative inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (vedere paragrafo 4.4).

Metformina

Dati di studi clinici e dati post-marketing

La tabella 2 elenca le reazioni avverse usando la classificazione per sistemi e organi e per categorie di frequenza. Le categorie di frequenza si basano sulle informazioni riportate sul riassunto delle caratteristiche del prodotto di metformina disponibile in Unione Europea.

Tabella 2. La frequenza di reazioni avverse con metformina identificate in studi clinici e nell'esperienza post-marketing

Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	
gusto metallico	Comune
Patologie gastrointestinali	
sintomi gastrointestinali ^a	Molto comuni
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
orticaria, eritema, prurito	Molto rari
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
acidosi lattica	Molto rara
carenza di vitamina B12 ^b	Molto rara
Patologie epatobiliari	
disturbi della funzione epatica, epatite	Molto rari

^a I sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito si verificano con maggiore frequenza all'inizio della terapia e nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente.

^b Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato con una riduzione dell'assorbimento della vitamina B12 che molto raramente può portare a carenza clinicamente rilevante di vitamina B12 (es., anemia megaloblastica).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati di sovradosaggio con Janumet.

Durante gli studi clinici controllati in individui sani, dosaggi singoli di sitagliptin fino a 800 mg sono stati generalmente ben tollerati. In uno studio sono stati osservati aumenti minimi del QTc, non

considerati clinicamente rilevanti con una dose di sitagliptin di 800 mg. Non vi è esperienza con dosi superiori a 800 mg nell'uomo. In studi di Fase I a dosi multiple, non ci sono state reazioni avverse cliniche considerate correlate con il dosaggio con dosi di sitagliptin fino a 600 mg al giorno per 10 giorni e 400 mg al giorno fino a 28 giorni.

Un grande sovradosaggio di metformina (o co-esistenti fattori di rischio per acidosi lattica) può portare ad acidosi lattica che è una emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. L'emodialisi è il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina.

La dializzabilità di sitagliptin è modesta. Negli studi clinici, circa il 13,5% della dose è stata rimossa nel corso di una sessione di emodialisi di 3-4 ore. Si può prendere in considerazione un'emodialisi prolungata se ritenuto appropriato dal punto di vista clinico. La dializzabilità di sitagliptin con dialisi peritoneale non è nota.

In caso di sovradosaggio, è ragionevole fare uso delle comuni misure di supporto, per esempio, rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, fare uso di monitoraggio clinico (incluso un tracciato ECG), e istituire terapia di supporto qualora richiesto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD07

Janumet è un'associazione di due farmaci anti-iperglicemici con meccanismo d'azione complementare per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: sitagliptin fosfato, un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), e metformina cloridrato, appartenente alla classe dei biguanidi.

Sitagliptin

Sitagliptin fosfato è un inibitore dell'enzima dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) attivo per via orale, potente, ed altamente selettivo per il trattamento del diabete di tipo 2. Gli inibitori della DPP-4 sono una classe di farmaci che agiscono aumentando i livelli di incretina. Inibendo l'enzima DPP-4, sitagliptin aumenta i livelli dei due ormoni notoriamente attivi del gruppo delle incretine, il peptide-1 glucagone-simile (GLP-1) ed il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP). Le incretine fanno parte di un sistema endogeno coinvolto nella regolamentazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Quando la glicemia è normale o elevata, GLP-1 e GIP aumentano la sintesi e il rilascio di insulina da parte delle cellule pancreatiche beta. GLP-1 diminuisce inoltre la secrezione di glucagone da parte delle cellule pancreatiche alfa, con ridotta produzione epatica di glucosio. Quando la glicemia è bassa, il rilascio di insulina non è aumentato e la secrezione di glucagone non è soppressa.

Sitagliptin, è un inibitore potente e altamente selettivo dell'enzima DPP-4 e non inibisce a concentrazioni terapeutiche l'attività degli enzimi strettamente correlati DPP-8 o DPP-9. Sitagliptin differisce nella struttura chimica e nell'azione farmacologica da analoghi del GLP-1, insulina, sulfoniluree o meglitinidi, biguanidi, agonisti del recettore gamma attivati dal proliferatore del perossisoma (PPAR γ), inibitori dell'alfa-glucosidasi, e analoghi dell'amilina.

Sitagliptin nel complesso ha migliorato il controllo glicemico quando usato in associazione con metformina (come terapia iniziale o come terapia aggiuntiva) e in associazione con una sulfonilurea e metformina, in base alle riduzioni clinicamente rilevanti in HbA_{1c} registrate agli endpoint degli studi rispetto al basale (vedere tabella 3).

Negli studi clinici, sitagliptin in monoterapia ha migliorato il controllo glicemico con riduzioni significative della emoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) e del glucosio plasmatico a digiuno e post-prandiale.

Riduzione del glucosio plasmatico a digiuno (FPG) è stata osservata a 3 settimane, momento della prima misurazione del FPG. L'incidenza di ipoglicemia in pazienti trattati con sitagliptin è stata simile a quella del placebo. Con la terapia con sitagliptin il peso corporeo non è aumentato rispetto al basale. Sono stati osservati miglioramenti degli indicatori surrogati di funzione delle cellule beta, inclusi HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), del rapporto proinsulina/insulina, e delle misure di risposta delle cellule beta al test di tolleranza ai pasti con campionamenti frequenti.

Studi con sitagliptin in associazione con metformina

In uno studio di 24 settimane, controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di sitagliptin 100 mg una volta al giorno ad un trattamento in corso con metformina, sitagliptin ha prodotto miglioramenti significativi sui parametri glicemici rispetto al placebo. La variazione del peso corporeo rispetto al basale nei pazienti trattati con sitagliptin è stata simile a quella dei pazienti trattati con placebo. In questo studio c'è stata una incidenza di ipoglicemia simile nei pazienti trattati con sitagliptin o con placebo.

In uno studio fattoriale di terapia iniziale di 24 settimane controllato con placebo, sitagliptin 50 mg due volte al giorno in associazione con metformina (500 mg o 1000 mg due volte al giorno) ha fornito miglioramenti significativi sui parametri glicemici rispetto ad entrambe le monoterapie. La riduzione di peso corporeo con la terapia di associazione con sitagliptin e metformina è stata simile a quella osservata con metformina da sola o con placebo; non c'è stata variazione rispetto al basale nei pazienti in terapia con sitagliptin da solo. L'incidenza della ipoglicemia è stata simile tra i gruppi di trattamento.

Studio con sitagliptin in associazione con metformina e una sulfonilurea

Uno studio di 24 settimane controllato con placebo è stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di sitagliptin (100 mg una volta al giorno) aggiunto a glimepiride (da sola o in associazione con metformina). L'aggiunta di sitagliptin a glimepiride e metformina ha fornito significativi miglioramenti nei parametri glicemici. I pazienti trattati con sitagliptin hanno avuto un modesto aumento del peso corporeo (+1,1 kg) rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Tabella 3: risultati relativi alla HbA_{1c} in studi di terapia di associazione di sitagliptin e metformina controllati con placebo*

Studio	Valore medio al basale della HbA _{1c} (%)	Variazione media dal basale della HbA _{1c} (%) alla settimana 24 [†]	Variazione media placebo-corretta della HbA _{1c} (%) alla settimana 24 [†] (95 % IC)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad una terapia in corso con metformina (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad una terapia in corso con glimepiride + metformina (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)
Terapia iniziale (due volte al giorno): Sitagliptin 50 mg + metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Terapia iniziale (due volte al giorno): Sitagliptin 50 mg + metformina 1.000 mg	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)

Studio	Valore medio al basale della HbA _{1c} (%)	Variazione media dal basale della HbA _{1c} (%) alla settimana 24 [†]	Variazione media placebo-corretta della HbA _{1c} (%) alla settimana 24 [†] (95 % IC)
(N=178)			

* Tutti i pazienti trattati (analisi intention-to-treat).

[†] Medie dei minimi quadrati aggiustate per stato della precedente terapia anti-iperglicemica e valore basale.

[‡] p<0,001 comparato con placebo o placebo + terapia di associazione.

In uno studio di 52 settimane, di confronto su efficacia e sicurezza dell'aggiunta di sitagliptin 100 mg una volta al giorno o glipizide (una sulfonilurea) in pazienti con controllo glicemico inadeguato in monoterapia con metformina, sitagliptin è risultato simile a glipizide nel ridurre HbA_{1c} (-0,7 % di variazione media dal basale alla settimana 52, con HbA_{1c} al basale di circa il 7,5% in entrambi i gruppi). Il dosaggio medio di glipizide utilizzato nel gruppo di confronto è stato di 10 mg/die con circa il 40% dei pazienti che richiedevano un dosaggio di glipizide di ≤ 5 mg/die per tutto lo studio. I pazienti nel gruppo sitagliptin tuttavia sono andati incontro ad un numero maggiore di interruzioni per assenza di efficacia rispetto al gruppo glipizide. I pazienti trattati con sitagliptin hanno mostrato una diminuzione media di peso corporeo dal basale (-1,5 kg) significativa rispetto a un aumento di peso significativo riscontrato nei pazienti in terapia con glipizide (+1,1 kg). In questo studio, il rapporto proinsulina/insulina, un marker di efficienza di sintesi e rilascio dell'insulina, è migliorato con sitagliptin ed è peggiorato con il trattamento con glipizide. L'incidenza dell'ipoglicemia nel gruppo sitagliptin (4,9%) è risultata significativamente inferiore a quella nel gruppo glipizide (32,0%).

Metformina

La metformina è un biguanide con effetti anti-iperglicemici, che abbassa sia i livelli basali che quelli postprandiali del glucosio plasmatico. Non stimola la secrezione di insulina e pertanto non produce ipoglicemia.

La metformina può agire con tre meccanismi:

- riducendo la produzione di glucosio a livello epatico tramite inibizione di gluconeogenesi e glicogenolisi
- nel muscolo, aumentando lievemente la sensibilità all'insulina, migliorando la captazione periferica di glucosio e la sua utilizzazione
- rallentando l'assorbimento intestinale di glucosio

La metformina stimola la sintesi intracellulare di glicogeno agendo sulla glicogeno sintasi.

Metformina aumenta la capacità di trasporto di tipi specifici di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4).

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha un effetto favorevole sul metabolismo lipidico. Questo effetto è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio e lungo termine: la metformina riduce i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi.

Lo studio prospettico randomizzato UKPDS ha dimostrato il beneficio a lungo termine di un controllo intensivo della glicemia nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati effettuata in pazienti in eccesso ponderale trattati con metformina dopo il fallimento della dieta da sola ha mostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicazione correlata con il diabete nel gruppo di trattamento con metformina (29,8 eventi/1000 pazienti-anno) versus la dieta da sola (43,3 eventi/1000 pazienti-anno), p=0,0023, e versus i gruppi di trattamento combinati sulfonilurea e insulina in monoterapia (40,1 eventi/1000 pazienti-anno), p=0,0034
- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi tipo di morte correlata con il diabete: metformina 7,5 eventi/1000 pazienti-anno, dieta da sola 12,7 eventi/1000 pazienti-anno, p=0.017

- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità totale : metformina 13,5 eventi/1000 pazienti-anno versus la dieta da sola 20,6 eventi/1000 pazienti-anno, (p=0,011), e versus i gruppi di trattamento combinati sulfonilurea e insulina in monoterapia 18,9 eventi/1000 pazienti-anno (p=0,021)
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1000 pazienti-anno, dieta da sola 18 eventi/1000 pazienti-anno, (p=0,01).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Janumet

Uno studio di bioequivalenza effettuato in persone sane ha dimostrato che le compresse di associazione Janumet (sitagliptin/metformina cloridrato) sono bioequivalenti alla somministrazione concomitante di singole compresse di sitagliptin fosfato e metformina cloridrato.

Di seguito vengono riportate le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Janumet.

Sitagliptin

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di una dose da 100 mg a soggetti sani, sitagliptin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco (T_{max} mediana) da 1 fino a 4 ore post-dose, l'AUC plasmatica media di sitagliptin è stata di 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{ora}$, la C_{max} è stata di 950 nM. La biodisponibilità assoluta di sitagliptin è di circa 87%. Poiché la somministrazione concomitante con sitagliptin di un pasto ad alto contenuto lipidico non ha avuto effetti sulla farmacocinetica, sitagliptin può essere assunto indipendentemente dai pasti.

L'AUC plasmatica di sitagliptin è aumentata in modo dose-proporzionale. La dose-proporzionalità non è stata accertata per la C_{max} e per la C_{24h} (C_{max} è aumentata in misura maggiore rispetto alla dose-proporzionalità e la C_{24h} è aumentata in misura minore rispetto alla dose-proporzionalità).

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione allo stato stazionario dopo una dose singola endovenosa di 100 mg di sitagliptin a individui sani è di circa 198 litri. La frazione di sitagliptin legata alle plasmaproteine in modo reversibile è bassa (38%).

Metabolismo

Sitagliptin viene eliminato immodificato principalmente per via urinaria, e il metabolismo rappresenta una via metabolica minore. Circa il 79% di sitagliptin viene escreto immodificato nelle urine.

Dopo una dose di [^{14}C]sitagliptin per os, circa il 16% della radioattività è stata escreta come metaboliti di sitagliptin. Sono state rinvenute tracce di 6 metaboliti di sitagliptin e non si prevede che essi contribuiscano all'attività DPP-4 inibitoria plasmatica di sitagliptin. Studi *in vitro* hanno indicato che l'enzima primariamente responsabile per il limitato metabolismo di sitagliptin è il CYP3A4, con un contributo del CYP2C8.

Dati *in vitro* hanno mostrato che sitagliptin non è un inibitore degli isoenzimi del CYP: CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6, e non è un induttore di CYP3A4 e CYP1A2.

Eliminazione

Dopo la somministrazione di una dose di [^{14}C]sitagliptin per os a soggetti sani, circa il 100% della radioattività somministrata è stata eliminata nelle feci (13%) o nelle urine (87%) entro una settimana dalla somministrazione. Il $t_{1/2}$ terminale apparente dopo una dose di 100 mg di sitagliptin per os è stato di circa 12,4 ore. Sitagliptin si accumula solo in minima parte con dosi multiple. La clearance renale è stata di circa 350 ml/min.

L'eliminazione di sitagliptin ha luogo *in primis* attraverso l'escrezione renale e implica una secrezione tubulare attiva. Sitagliptin è un substrato per il trasportatore anionico organico umano 3 (hOAT-3), che può essere implicato nell'eliminazione renale di sitagliptin. La rilevanza clinica di hOAT-3 nel trasporto di sitagliptin non è stata stabilita. Sitagliptin è anche un substrato della p-glicoproteina, che può anche essere implicata nel mediare l'eliminazione renale di sitagliptin. Tuttavia la ciclosporina, un inibitore della p-glicoproteina, non ha ridotto la clearance renale di sitagliptin. Sitagliptin non è un substrato per i trasportatori OCT2 o OAT1 o PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin non ha inibito il trasporto mediato da OAT3 (IC₅₀=160 µM) o p-glicoproteina (fino a 250 µM) a concentrazioni plasmatiche rilevanti dal punto di vista terapeutico. In uno studio clinico sitagliptin ha avuto un effetto limitato sulle concentrazioni della digossina plasmatica indicando che sitagliptin potrebbe essere un lieve inibitore della p-glicoproteina.

Caratteristiche dei pazienti

La farmacocinetica di sitagliptin è stata generalmente simile in soggetti sani e in pazienti con diabete di tipo 2.

Insufficienza renale

È stato condotto uno studio a dose singola in aperto per valutare la farmacocinetica di un dosaggio ridotto di sitagliptin (50 mg) in pazienti con vari gradi di insufficienza renale cronica rispetto a individui di controllo sani. Lo studio ha incluso pazienti con insufficienza renale classificati in base alla clearance della creatinina come lieve (da 50 a < 80 ml/min), moderata (da 30 a < 50 ml/min), e grave (< 30 ml/min), e pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) in emodialisi.

I pazienti con insufficienza renale lieve non hanno avuto aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di sitagliptin rispetto a controlli sani. In pazienti con insufficienza renale moderata è stato osservato un aumento di circa 2 volte dell'AUC plasmatica di sitagliptin, ed in pazienti con insufficienza renale grave e con ESRD in emodialisi è stato osservato un aumento dell'AUC plasmatica pari a circa 4 volte rispetto a individui sani di controllo. Sitagliptin è stato rimosso in misura limitata dall'emodialisi (13,5% nel corso di una seduta di emodialisi da 3 a 4 ore a cominciare da 4 ore post-dose). L'uso di sitagliptin non è raccomandato nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave inclusi quelli con ESRD in quanto l'esperienza in questo tipo di pazienti è troppo limitata (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica

Non è necessario alcun aggiustamento di dose di sitagliptin in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (punteggio di Child-Pugh ≤ 9). Non c'è esperienza clinica in pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh > 9). Poiché tuttavia sitagliptin viene eliminato in primo luogo per via renale, non è previsto che l'insufficienza epatica grave influenzi la farmacocinetica di sitagliptin.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento di dose in base all'età. L'età non ha avuto un impatto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di sitagliptin in base ai dati di un'analisi di farmacocinetica di popolazione di fase I e di fase II. Negli anziani (da 65 a 80 anni) sono state osservate concentrazioni plasmatiche superiori di circa il 19% rispetto ai giovani.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi con sitagliptin nei pazienti pediatrici.

Altre caratteristiche dei pazienti

Non è necessario alcun aggiustamento di dose in base a sesso, etnia, o indice di massa corporea (BMI). Queste caratteristiche non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di sitagliptin in base ai dati di un'analisi composita di farmacocinetica di fase I e ai dati di un'analisi di farmacocinetica di popolazione di fase I e di fase II.

Metformina

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, il T_{max} è raggiunto in 2,5 ore. In soggetti sani la biodisponibilità assoluta di metformina 500 mg compresse è di circa 50-60 %. Dopo una dose orale, la frazione non assorbita recuperata nelle feci è stata del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile e incompleto. Si assume che la farmacocinetica dell'assorbimento di metformina è non lineare. Alle dosi usuali e agli usuali schemi posologici, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e sono generalmente inferiori a 1 µg/ml. In studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non hanno superato i 4 µg/ml, anche alle massime dosi.

Il cibo riduce l'entità dell'assorbimento di metformina e lo rallenta lievemente. Successivamente alla somministrazione di una dose da 850 mg è stata riscontrata riduzione del 40% delle concentrazioni plasmatiche di picco, riduzione del 25% della AUC e un prolungamento di 35 minuti del tempo della concentrazione plasmatica di picco. La rilevanza clinica di questa riduzione non è nota.

Distribuzione

Il legame proteico è trascurabile. La metformina si ripartisce negli eritrociti. Il picco ematico è più basso rispetto al picco plasmatico e si raggiunge approssimativamente nello stesso momento. I globuli rossi molto probabilmente rappresentano un compartimento secondario di distribuzione. Il volume medio di distribuzione è oscillato tra 63 – 276 l.

Metabolismo

Metformina è escreta imm modificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La clearance renale di metformina è > 400 ml/min, ciò indica che metformina è eliminata attraverso filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. In seguito ad una dose orale, l'emivita terminale di eliminazione apparente è di circa 6.5 ore. Quando vi è una alterazione della funzione renale, la clearance renale è ridotta in proporzione a quella della creatinina e quindi c'è un prolungamento dell'emivita, con conseguente aumento dei livelli plasmatici di metformina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Con Janumet non sono stati effettuati studi sull'animale.

In studi di 16 settimane nei quali i cani sono stati trattati con metformina da sola o con una associazione di metformina e sitagliptin, non si è osservata tossicità aggiuntiva con la terapia di associazione. Il NOEL in questi studi è stato osservato ad esposizioni di sitagliptin di circa 6 volte l'esposizione nell'uomo e ad esposizioni di metformina di circa 2,5 volte l'esposizione nell'uomo.

I seguenti dati derivano da studi effettuati con sitagliptin o metformina separatamente.

Sitagliptin

Nei roditori a valori di esposizione sistemica uguali a 58 volte all'esposizione nell'uomo sono state osservate tossicità renale ed epatica, mentre il livello senza effetto è stato trovato a 19 volte l'esposizione nell'uomo. Nei ratti, a livelli di esposizione uguali a 67 volte l'esposizione clinica nell'uomo sono state osservate anomalie degli incisivi; il livello senza effetto per questo evento è stato di 58 volte in base allo studio di 14 settimane sui ratti. La rilevanza di questi dati per l'uomo non è nota. Nei cani a livelli di esposizione pari a circa 23 volte il livello di esposizione clinica sono stati osservati segni fisici transitori legati al trattamento alcuni dei quali suggeriscono tossicità neurale, quali respiro a bocca aperta, salivazione, emesi bianca schiumosa, atassia, tremore, diminuzione dell'attività e/o postura "a gobba". A dosaggi equivalenti a circa 23 volte il livello di esposizione

sistemica nell'uomo, è stata inoltre osservata a livello istologico una degenerazione del muscolo scheletrico da molto lieve a lieve. Un livello senza effetto per questi eventi è stato trovato ad un'esposizione pari a 6 volte il livello di esposizione clinica.

Sitagliptin non ha mostrato genotossicità negli studi preclinici. Sitagliptin non è stato carcinogenico nei topi. Nei ratti vi è stato un aumento dell'incidenza di adenomi e carcinomi epatici a livelli di esposizione sistemica pari a 58 volte l'esposizione nell'uomo. Poiché è stato mostrato che l'epatotossicità è correlata con l'induzione di neoplasie epatiche nel ratto, questo aumento dei tumori epatici nel ratto è probabilmente secondario alla tossicità epatica cronica che si verifica a questi dosaggi elevati.

A causa dell'ampio margine di sicurezza (19 volte a questo livello senza effetto), queste lesioni neoplastiche non sono considerate rilevanti rispetto alle circostanze di esposizione nell'uomo.

In ratti maschi e femmine trattati con sitagliptin prima e dopo l'accoppiamento non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità.

In studi sullo sviluppo pre-/postnatale condotti su ratti sitagliptin non ha mostrato effetti avversi.

Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato un lieve aumento dell'incidenza di malformazioni delle coste fetali (coste assenti, ipoplasiche e ondulate) nella prole di ratti a livelli di esposizione superiori di 29 volte ai livelli di esposizione nell'uomo. In conigli a livelli di esposizione superiori a 29 volte i livelli di esposizione nell'uomo è stata osservata tossicità materna. A causa degli ampi margini di sicurezza, questi reperti non suggeriscono la presenza di rischi rilevanti per la riproduzione nell'uomo. Sitagliptin viene secreto in quantità apprezzabili nel latte di ratti durante l'allattamento (rapporto latte/plasma: 4:1).

Metformina

I dati preclinici relativi alla metformina non mostrano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali farmacologici di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

cellulosa microcristallina (E460)
povidone K29/32 (E1201)
sodio lauril solfato
sodio stearil fumarato

Rivestimento della compressa:

polivinil alcol
macrogol 3350
talco (E553b)
titanio diossido (E171)
ferro ossido rosso (E172)
ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opachi (PVC/PE/PVDC e alluminio). Confezioni da 14, 28, 56, 112, 168 o 196 compresse rivestite con film. Confezione da 50 x 1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA
PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Frosst Iberica S.A.
Via Complutense 140
ES-28805 Alcala de Henares - Madrid
Spagna

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

•

Non pertinente.

• ALTRE CONDIZIONI

Sistema di Farmacovigilanza

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 4 presentata nel Modulo 1.8.1 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di Gestione del Rischio (Risk Management Plan, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel Piano di Farmacovigilanza, come concordato nella versione 1.1 del RMP incluso nel Modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di Gestione del Rischio sui farmaci per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

In aggiunta, il RMP aggiornato deve essere presentato

- Quando viene ricevuta una nuova informazione che possa avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- Entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo stabilito (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'EMEA

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio per Janumet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Janumet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film
Sitagliptin/metformina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 50 mg di sitagliptin (come fosfato monoidrato) e 850 mg di metformina cloridrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
112 compresse rivestite con film
168 compresse rivestite con film
196 compresse rivestite con film
50 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000 14 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000 28 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000 56 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000 112 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000 168 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000 196 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000 50 x 1 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Janumet
50 mg
850 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER

Blister per Janumet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Janumet 50 mg/850 mg compresse
sitagliptin/metformina cloridrato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio per Janumet 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Janumet 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film
sitagliptin/metformina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 50 mg di sitagliptin (come fosfato monoidrato) e 1000 mg di metformina cloridrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
112 compresse rivestite con film
168 compresse rivestite con film
196 compresse rivestite con film
50 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000 14 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000 28 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000 56 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000 112 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000 168 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000 196 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000 50 x 1 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Janumet
50 mg
1000 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER

Blister per Janumet 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Janumet 50 mg/1000 mg compresse
sitagliptin/metformina cloridrato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Janumet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film Sitagliptin/metformina cloridrato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Janumet e a che cosa serve
2. Prima di prendere Janumet
3. Come prendere Janumet
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Janumet
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È JANUMET E A CHE COSA SERVE

Il nome della compressa è Janumet. Essa contiene due differenti medicinali chiamati sitagliptin e metformina.

- Sitagliptin appartiene ad una classe di farmaci chiamata inibitori della DPP-4 (inibitori della dipeptidil peptidasi 4)
- Metformina appartiene ad una classe di farmaci chiamata biguanidi.

Essi agiscono insieme per controllare i livelli di zucchero nel sangue dei pazienti con una forma di diabete chiamato "diabete mellito di tipo 2". Janumet aiuta a migliorare i livelli di insulina dopo i pasti e diminuisce la quantità di zucchero prodotta dall'organismo.

Insieme alla dieta e all'esercizio fisico, questo farmaco aiuta ad abbassare i livelli di zucchero nel sangue. Janumet può essere utilizzato da solo o con un'altra medicina per il diabete chiamata sulfonilurea.

Cos'è il diabete di tipo 2?

Il diabete di tipo 2 è anche chiamato diabete mellito non-insulino-dipendente o DMNID.

Il diabete di tipo 2 è una malattia in cui l'organismo non produce abbastanza insulina, e l'insulina prodotta dall'organismo non funziona bene come dovrebbe. Il suo organismo può anche produrre troppo zucchero. Quando questo accade, lo zucchero (glucosio) si accumula nel sangue. Questo può portare a problemi medici seri come malattie del cuore, malattie del rene, cecità e amputazione.

2. PRIMA DI PRENDERE JANUMET

Non prenda Janumet :

- se è allergico (ipersensibile) a sitagliptin, alla metformina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Janumet (elencati al paragrafo 6).
- se ha la chetoacidosi diabetica (una complicanza del diabete con una perdita rapida di peso corporeo, nausea o vomito) o ha avuto un coma diabetico
- se ha problemi renali
- se ha una grave infezione o è disidratato

- se lei sta per fare una radiografia che prevede l'utilizzo di un mezzo di contrasto. Lei dovrà interrompere l'assunzione di Janumet al momento della radiografia e per alcuni giorni successivi
- se ha avuto recentemente un attacco di cuore o ha gravi problemi di circolazione, come lo "shock" o difficoltà di respirazione
- se ha problemi al fegato
- se beve alcol in eccesso (sia tutti giorni sia solo saltuariamente)
- se sta allattando al seno

Non prenda Janumet se ha uno qualsiasi dei problemi sopra riportati. Se lei non è sicuro, parli con il suo medico o il farmacista prima di prendere Janumet.

Faccia particolare attenzione con Janumet

Prima del trattamento con Janumet consulti il suo medico o il suo farmacista:

- se ha il diabete di tipo 1. Questo è talvolta chiamato diabete insulino dipendente
- se ha qualcuno dei seguenti sintomi: sensazione di freddo o di disagio, ha una forte nausea o vomito, dolori addominali, perdita di peso senza motivo, crampi muscolari, respiro troppo frequente. La metformina cloridrato, uno dei principi attivi di Janumet, può causare un raro ma grave effetto indesiderato chiamato acidosi lattica (un aumento di acido lattico del sangue) che può causare la morte. L'acidosi lattica è un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Se lei ha qualcuno dei sintomi dell'acidosi lattica smetta di prendere Janumet e consulti il suo medico immediatamente.
- Durante il trattamento con Janumet, il suo medico controllerà le sue funzioni renali almeno una volta l'anno o più frequentemente se lei è anziano o se la funzionalità dei suoi reni è al limite dalla norma o se è a rischio di peggioramento
- se ha avuto una reazione allergica a sitagliptin, alla metformina o a Janumet
- se sta assumendo una sulfonilurea, una medicina per il diabete, insieme a Janumet, dato che può verificarsi un abbassamento eccessivo dei livelli di zucchero del sangue (ipoglicemia). Il suo medico potrebbe ridurre la dose di sulfonilurea
- se si deve sottoporre ad un intervento in anestesia generale, spinale o epidurale. Lei potrebbe dover interrompere l'assunzione di Janumet per un paio di giorni prima e dopo l'intervento
- se lei ha meno di 18 anni di età

Se lei non è sicuro che qualcuna delle condizioni sopra riportate la riguardi, consulti il medico o il suo farmacista prima di prendere Janumet.

Assunzione di Janumet con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compreso quelli senza prescrizione medica, e gli integratori a base di piante medicinali.

Le seguenti medicine sono particolarmente importanti:

- medicine utilizzate per trattare malattie infiammatorie, come asma e artrite (corticosteroidi)
- medicine specifiche per il trattamento della pressione alta (ACE inibitori)
- medicine che aumentano la produzione di urina (diuretici)
- medicine specifiche per il trattamento dell'asma bronchiale (β -simpaticomimetici)
- agenti di contrasto iodati o farmaci contenenti alcol.

Assunzione di Janumet con cibi e bevande

Assuma Janumet con i pasti per diminuire le probabilità di disturbi allo stomaco.

Gravidanza e allattamento

Le donne in gravidanza o che hanno pianificato una gravidanza devono consultare il medico prima di prendere Janumet. Non si deve usare Janumet durante la gravidanza.

La metformina passa nel latte umano in piccole quantità. Non è noto se sitagliptin passa nel latte materno. Non deve usare Janumet se sta allattando o pensa che dovrà allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Janumet sulla guida di veicoli o sull'utilizzo di macchinari. Quando si guidano veicoli o si usano macchinari si deve tuttavia tenere presente che sono stati segnalati capogiro e sonnolenza con sitagliptin.

L'assunzione di Janumet con altri medicinali chiamati sulfoniluree può causare ipoglicemia, che può influire sulla sua capacità di guidare, di utilizzare macchinari o di lavorare senza barriere protettive.

3. COME PRENDERE JANUMET

Prenda Janumet seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

- Janumet deve essere preso:
 - due volte al giorno per bocca,
 - con i pasti per diminuire le probabilità di disturbi allo stomaco.
- Il suo medico potrebbe avere la necessità di aumentare la sua dose per controllare lo zucchero presente nel suo sangue.
- Continui a prendere Janumet fino a quando il medico lo prescrive in modo che lei possa continuare a controllare il suo livello di zucchero nel sangue.

Lei deve continuare la sua dieta durante il trattamento con Janumet ad aver cura che l'assunzione di carboidrati sia equamente distribuita durante la giornata. Se lei è sovrappeso continui la sua dieta ipocalorica come le è stata data.

È poco probabile che Janumet da solo causi un abbassamento anormale dei livelli di zucchero del sangue (ipoglicemia). Quando Janumet è utilizzato con un medicinale a base di sulfonilurea, può capitare un abbassamento dello zucchero del sangue e il suo medico potrebbe ridurre la dose di sulfonilurea.

In qualche occasione lei potrebbe aver bisogno di sospendere il medicinale per un breve periodo. Parli con il suo medico per le istruzioni se lei:

- Ha una condizione che può essere associata a disidratazione (grande perdita di liquidi corporei) come forte vomito, diarrea o febbre, o se lei beve molti meno liquidi del normale
- Sta pianificando di sottoporsi ad un intervento chirurgico
- Deve fare una iniezione di un mezzo di contrasto per eseguire una radiografia

Se prende più Janumet di quanto deve

Se prende più Janumet di quello che le è stato prescritto, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Janumet

Se salta una dose, la prenda non appena se ne ricorda. Se non se lo ricorda fino a quando deve prendere la dose successiva, salti la dose che aveva dimenticato e continui con il dosaggio normale. Non prenda una dose doppia di Janumet.

Se lei ha qualsiasi dubbio sull'uso di Janumet, si rivolga al medico od al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Janumet può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto raramente pazienti in terapia con metformina (uno dei principi attivi di Janumet) hanno avuto una condizione grave chiamata acidosi lattica (un eccesso di acido lattico nel sangue). Questo evento è più comune in persone i cui reni non funzionano correttamente. Smetta di prendere Janumet e contatti immediatamente un medico qualora dovesse notare uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- nausea o conati di vomito, dolore addominale, crampi muscolari, perdita di peso senza motivo, respirazione rapida, e sensazione di freddo o di disagio.

Effetti indesiderati molto comuni (in più di 1 su 10 pazienti)

Effetti indesiderati comuni (in meno di 1 su 10 pazienti ma in più di 1 su 100 pazienti)

Effetti indesiderati non comuni (in meno di 1 su 100 pazienti ma più di 1 su 1000 pazienti)

Effetti indesiderati rari (in meno di 1 su 1000 pazienti ma più di 1 su 10.000 pazienti)

Effetti indesiderati molto rari (in meno di 1 su 10.000 pazienti)

Alcuni pazienti assumendo la metformina hanno avuto i seguenti effetti indesiderati dopo aver iniziato sitagliptin:

Comuni: nausea

Non comuni: perdita di peso, perdita di appetito, dolore addominale, diarrea, basso livello di zucchero nel sangue, sonnolenza.

Alcuni pazienti hanno avuto disturbi allo stomaco quando hanno iniziato la combinazione di sitagliptina e metformina insieme.

Alcuni pazienti hanno avuto i seguenti effetti indesiderati mentre prendevano Janumet con una sulfonilurea:

Molto comuni: basso livello di zucchero nel sangue

Comuni: stitichezza

Alcuni pazienti hanno avuto i seguenti effetti indesiderati quando prendevano sitagliptin da sola:

Comuni: basso livello di zucchero nel sangue, mal di testa

Non comuni: capogiro, stitichezza

Alcuni pazienti hanno inoltre segnalato i seguenti effetti indesiderati durante il trattamento con sitagliptin:

Comuni: infezione del tratto respiratorio superiore, naso chiuso o raffreddore e mal di gola, osteoartrite, dolore alle braccia o alle gambe.

Nel corso dell'esperienza post-marketing con Janumet o sitagliptin, uno dei principi attivi di Janumet, sono stati segnalati anche i seguenti effetti indesiderati (frequenza sconosciuta): reazioni allergiche, che possono essere gravi, inclusi eruzione cutanea, orticaria, e gonfiore del volto, delle labbra, della lingua e della gola che può causare difficoltà a respirare o ad inghiottire. Se lei ha una reazione allergica, smetta di prendere Janumet e contatti immediatamente il suo medico. Il suo medico potrebbe prescriverle una medicina per trattare la sua allergia e una medicina differente per il suo diabete.

Alcuni pazienti hanno avuto i seguenti effetti indesiderati mentre assumevano metformina da sola:

Molto comuni: nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito

Comuni: sapore metallico

Molto rari: diminuzione dei livelli della vitamina B12, epatite (un problema al suo fegato), arrossamento della pelle (rash) o prurito, acidosi lattica (eccesso di acido lattico nel suo sangue) in particolare nei pazienti i cui reni non funzionano adeguatamente. I sintomi includono sensazione di freddo o disagio, forte nausea o vomito, dolore addominale, perdita di peso senza motivo, o respiro troppo frequente.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE JANUMET

Tenere Janumet fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Janumet dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sull'astuccio. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare ad una temperatura superiore ai 30°C.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Janumet

- I principi attivi sono sitagliptin e metformina. Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di sitagliptin (come fosfato monidrato) e 850 mg di metformina cloridrato.
- Gli eccipienti sono: cellulosa microcristallina (E460), povidone K 29/32 (E1201), sodio lauril solfato e sodio stearil fumarato. Inoltre, il rivestimento della compressa contiene i seguenti eccipienti inattivi: polivinil alcol, macrogol 3350, talco (E553b), titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172), e ferro ossido nero (E172)

Descrizione dell'aspetto di Janumet e contenuto della confezione

Compresse rivestite con film a forma di capsule, rosa con impresso "515" su un lato.

Blister opaco (PVC/PE/PVDC e alluminio). Confezioni da 14, 28, 56, 112, 168 o 196 compresse rivestite con film. Confezioni da 50 x 1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

Produttore

Frosst Iberica S.A.
Via Comptense 140
28805 Alcala de Hanares
Spagna

Per ulteriori informazioni su Janumet, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge/Belgisch bijhuis
Tél/Tel: +32 (0) 800 386 93
MSDBelgium_info@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge
Tél: +32 (0) 800 386 93
MSDBelgium_info@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3740
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., org.sl.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Danmark

Merck Sharp & Dohme
Tlf: +45 43 28 77 66
janumet@msd.dk

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: +49 (0) 89 4561 2612
Infocenter@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 613 9750
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

BIANEE A.E
Τηλ: +3 0210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
Janumet@msd.es

France

Pierre Fabre Médicament
Tél: +33 (0) 1 49 10 80 00

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
ISmail@merck.com

Italia

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme (Middle East) Limited.
Τηλ: +357 22866700
info_cyprus@merck.com

Malta

A.M.Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6100
medinfo_mt@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: +31 (0) 23 5153153
msdbvnl@merck.com

Norge

MSD (Norge) A/S
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme G.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
informacao_doente@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc.
Tel.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 8 626 14 00
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA “Merck Sharp & Dohme Latvija”.
Tel: +371 7364 224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp and Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medinfo_uk@merck.com

Lietuva

UAB “Merck Sharp & Dohme”
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Janumet 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film Sitagliptin/metformina cloridrato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Janumet e a che cosa serve
2. Prima di prendere Janumet
3. Come prendere Janumet
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Janumet
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È JANUMET E A CHE COSA SERVE

Il nome della compressa è Janumet. Essa contiene due differenti medicinali chiamati sitagliptin e metformina.

- Sitagliptin appartiene ad una classe di farmaci chiamata inibitori della DPP-4 (inibitori della dipeptidil peptidasi 4)
- Metformina appartiene ad una classe di farmaci chiamata biguanidi.

Essi agiscono insieme per controllare i livelli di zucchero nel sangue dei pazienti con una forma di diabete chiamato "diabete mellito di tipo 2". Janumet aiuta a migliorare i livelli di insulina dopo i pasti e diminuisce la quantità di zucchero prodotta dall'organismo.

Insieme alla dieta e all'esercizio fisico, questo farmaco aiuta ad abbassare i livelli di zucchero nel sangue. Janumet può essere utilizzato da solo o con un'altra medicina per il diabete chiamata sulfonilurea.

Cos'è il diabete di tipo 2?

Il diabete di tipo 2 è anche chiamato diabete mellito non-insulino-dipendente o DMNID.

Il diabete di tipo 2 è una malattia in cui l'organismo non produce abbastanza insulina, e l'insulina prodotta dall'organismo non funziona bene come dovrebbe. Il suo organismo può anche produrre troppo zucchero. Quando questo accade, lo zucchero (glucosio) si accumula nel sangue. Questo può portare a problemi medici seri come malattie del cuore, malattie del rene, cecità e amputazione.

2. PRIMA DI PRENDERE JANUMET

Non prenda Janumet :

- se è allergico (ipersensibile) a sitagliptin, alla metformina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Janumet (elencati al paragrafo 6).
- se ha la chetoacidosi diabetica (una complicanza del diabete con una perdita rapida di peso corporeo, nausea o vomito) o ha avuto un coma diabetico
- se ha problemi renali

- se ha una grave infezione o è disidratato
- se lei sta per fare una radiografia che prevede l'utilizzo di un mezzo di contrasto. Lei dovrà interrompere l'assunzione di Janumet al momento della radiografia e per alcuni giorni successivi
- se ha avuto recentemente un attacco di cuore o ha gravi problemi di circolazione, come lo "shock" o difficoltà di respirazione
- se ha problemi al fegato
- se beve alcol in eccesso (sia tutti giorni sia solo saltuariamente)
- se sta allattando al seno

Non prenda Janumet se ha uno qualsiasi dei problemi sopra riportati. Se lei non è sicuro, parli con il suo medico o il farmacista prima di prendere Janumet.

Faccia particolare attenzione con Janumet

Prima del trattamento con Janumet consulti il suo medico o il suo farmacista:

- se ha il diabete di tipo 1. Questo è talvolta chiamato diabete insulino dipendente
- se ha qualcuno dei seguenti sintomi: sensazione di freddo o di disagio, ha una forte nausea o vomito, dolori addominali, perdita di peso senza motivo, crampi muscolari, respiro troppo frequente. La metformina cloridrato, uno dei principi attivi di Janumet, può causare un raro ma grave effetto indesiderato chiamato acidosi lattica (un aumento di acido lattico del sangue) che può causare la morte. L'acidosi lattica è un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Se lei ha qualcuno dei sintomi dell'acidosi lattica smetta di prendere Janumet e consulti il suo medico immediatamente.
- Durante il trattamento con Janumet, il suo medico controllerà le sue funzioni renali almeno una volta l'anno o più frequentemente se lei è anziano o se la funzionalità dei suoi reni è al limite dalla norma o se è a rischio di peggioramento
- se ha avuto una reazione allergica a sitagliptin, alla metformina o a Janumet
- se sta assumendo una sulfonilurea, una medicina per il diabete, insieme a Janumet, dato che può verificarsi un abbassamento eccessivo dei livelli di zucchero del sangue (ipoglicemia). Il suo medico potrebbe ridurre la dose di sulfonilurea
- se si deve sottoporre ad un intervento in anestesia generale, spinale o epidurale. Lei potrebbe dover interrompere l'assunzione di Janumet per un paio di giorni prima e dopo l'intervento
- se lei ha meno di 18 anni di età

Se lei non è sicuro che qualcuna delle condizioni sopra riportate la riguardi, consulti il medico o il suo farmacista prima di prendere Janumet.

Assunzione di Janumet con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compreso quelli senza prescrizione medica, e gli integratori a base di piante medicinali.

Le seguenti medicine sono particolarmente importanti:

- medicine utilizzate per trattare malattie infiammatorie, come asma e artrite (corticosteroidi)
- medicine specifiche per il trattamento della pressione alta (ACE inibitori)
- medicine che aumentano la produzione di urina (diuretici)
- medicine specifiche per il trattamento dell'asma bronchiale (β -simpaticomimetici)
- agenti di contrasto iodati o farmaci contenenti alcol.

Assunzione di Janumet con cibi e bevande

Assuma Janumet con i pasti per diminuire le probabilità di disturbi allo stomaco.

Gravidanza e allattamento

Le donne in gravidanza o che hanno pianificato una gravidanza devono consultare il medico prima di prendere Janumet. Non si deve usare Janumet durante la gravidanza.

La metformina passa nel latte umano in piccole quantità. Non è noto se sitagliptin passa nel latte materno. Non deve usare Janumet se sta allattando o pensa che dovrà allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

. Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Janumet sulla guida di veicoli o sull'utilizzo di macchinari. Quando si guida o si usano macchinari si deve tuttavia tenere presente che sono stati segnalati capogiro e sonnolenza con sitagliptin.

L'assunzione di Janumet con altri medicinali chiamati sulfoniluree può causare ipoglicemia, che può influire sulla sua capacità di guidare, di utilizzare macchinari o di lavorare senza barriere protettive.

3. COME PRENDERE JANUMET

Prenda Janumet seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

- Janumet deve essere preso:
 - due volte al giorno per bocca,
 - con i pasti per diminuire le probabilità di disturbi allo stomaco.
- Il suo medico potrebbe avere la necessità di aumentare la sua dose per controllare lo zucchero presente nel suo sangue
- Continui a prendere Janumet fino a quando il medico lo prescrive in modo che lei possa continuare a controllare il suo livello di zucchero nel sangue.

Lei deve continuare la sua dieta durante il trattamento con Janumet ad aver cura che l'assunzione di carboidrati sia equamente distribuita durante la giornata. Se lei è sovrappeso continui la sua dieta ipocalorica come le è stata data.

È poco probabile che Janumet da solo causi un abbassamento anormale dei livelli di zucchero del sangue (ipoglicemia). Quando Janumet è utilizzato con un medicinale a base di sulfonilurea, può capitare un abbassamento dello zucchero del sangue e il suo medico potrebbe ridurre la dose di sulfonilurea.

In qualche occasione lei potrebbe aver bisogno di sospendere il medicinale per un breve periodo. Parli con il suo medico per le istruzioni se lei:

- Ha una condizione che può essere associata a disidratazione (grande perdita di liquidi corporei) come forte vomito, diarrea o febbre, o se lei beve molti meno liquidi del normale
- Sta pianificando di sottoporsi ad un intervento chirurgico
- Deve fare una iniezione di un mezzo di contrasto per eseguire una radiografia

Se prende più Janumet di quanto deve

Se prende più Janumet di quello che le è stato prescritto, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Janumet

Se salta una dose, la prenda non appena se ne ricorda. Se non se lo ricorda fino a quando deve prendere la dose successiva, salti la dose che aveva dimenticato e continui con il dosaggio normale. Non prenda una dose doppia di Janumet.

Se lei ha qualsiasi dubbio sull'uso di Janumet, si rivolga al medico od al farmacista

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Janumet può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto raramente pazienti in terapia con metformina (uno dei principi attivi di Janumet) hanno avuto una condizione grave chiamata acidosi lattica (un eccesso di acido lattico nel sangue). Questo evento è più comune in persone i cui reni non funzionano correttamente. Smetta di prendere Janumet e contatti immediatamente un medico qualora dovesse notare uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- nausea o conati di vomito, dolore addominale, crampi muscolari, perdita di peso senza motivo, respirazione rapida, e sensazione di freddo o di disagio.

Effetti indesiderati molto comuni (in più di 1 su 10 pazienti)

Effetti indesiderati comuni (in meno di 1 su 10 pazienti ma in più di 1 su 100 pazienti)

Effetti indesiderati non comuni (in meno di 1 su 100 pazienti ma più di 1 su 1000 pazienti)

Effetti indesiderati rari (in meno di 1 su 1000 pazienti ma più di 1 su 10.000 pazienti)

Effetti indesiderati molto rari (in meno di 1 su 10.000 pazienti)

Alcuni pazienti assumendo la metformina hanno avuto i seguenti effetti indesiderati dopo aver iniziato sitagliptin:

Comuni: nausea

Non comuni: perdita di peso, perdita di appetito, dolore addominale, diarrea, basso livello di zucchero nel sangue, sonnolenza.

Alcuni pazienti hanno avuto disturbi allo stomaco quando hanno iniziato la combinazione di sitagliptina e metformina insieme.

Alcuni pazienti hanno avuto i seguenti effetti indesiderati mentre prendevano Janumet con una sulfonilurea:

Molto comuni: basso livello di zucchero nel sangue

Comuni: stitichezza

Alcuni pazienti hanno avuto i seguenti effetti indesiderati quando prendevano sitagliptin da sola:

Comuni: basso livello di zucchero nel sangue, mal di testa

Non comuni: capogiro, stitichezza

Alcuni pazienti hanno inoltre segnalato i seguenti effetti indesiderati durante il trattamento con sitagliptin:

Comuni: infezione del tratto respiratorio superiore, naso chiuso o raffreddore e mal di gola, osteoartrite, dolore alle braccia o alle gambe.

Nel corso dell'esperienza post-marketing con Janumet o sitagliptin, uno dei principi attivi di Janumet, sono stati segnalati anche i seguenti effetti indesiderati (frequenza sconosciuta): reazioni allergiche, che possono essere gravi, inclusi eruzione cutanea, orticaria, e gonfiore del volto, delle labbra, della lingua e della gola che può causare difficoltà a respirare o ad inghiottire. Se lei ha una reazione allergica, smetta di prendere Janumet e contatti immediatamente il suo medico. Il suo medico potrebbe prescriberle una medicina per trattare la sua allergia e una medicina differente per il suo diabete.

Alcuni pazienti hanno avuto i seguenti effetti indesiderati mentre assumevano metformina da sola:

Molto comuni: nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito

Comuni: sapore metallico

Molto rari: diminuzione dei livelli della vitamina B12, epatite (un problema al suo fegato), arrossamento della pelle (rash) o prurito, acidosi lattica (eccesso di acido lattico nel suo sangue) in particolare nei pazienti i cui reni non funzionano adeguatamente. I sintomi includono sensazione di freddo o disagio, forte nausea o vomito, dolore addominale, perdita di peso senza motivo, o respiro troppo frequente.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE JANUMET

Tenere Janumet fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Janumet dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sull'astuccio. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare ad una temperatura superiore ai 30°C.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Janumet

- I principi attivi sono sitagliptin e metformina. Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di sitagliptin (come fosfato monoidrato) e 1000 mg di metformina cloridrato.
- Gli eccipienti sono: cellulosa microcristallina (E460), povidone K 29/32 (E1201), sodio lauril solfato e sodio stearil fumarato. Inoltre, il rivestimento della compressa contiene i seguenti eccipienti inattivi: polivinil alcol, macrogol 3350, talco (E553b), titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172), e ferro ossido nero (E172)

Descrizione dell'aspetto di Janumet e contenuto della confezione

Comprese rivestite con film a forma di capsule, rosse con impresso "577" su un lato.

Blister opaco (PVC/PE/PVDC e alluminio). Confezioni da 14, 28, 56, 112, 168 o 196 compresse rivestite con film. Confezioni da 50 x 1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

Produttore

Frosst Iberica S.A.
Via Compultense 140
28805 Alcala de Hanares
Spain

Per ulteriori informazioni su Janumet, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge/Belgisch bijhuis
Tél/Tel: +32 (0) 800 386 93
MSDBelgium_info@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3740
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme, IDEA, Inc.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Danmark

Merck Sharp & Dohme
Tlf: +45 43 28 77 66
janumet@msd.dk

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: +49 (0) 89 4561 2612
Infocenter@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 613 9750
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

BIANEE A.E
Τηλ: +3 0210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
Janumet@msd.es

France

Pierre Fabre Médicament
Tél: +33 (0) 1 49 10 80 00

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge
Tél: +32 (0)) 800 386 93
MSDBelgium_info@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

A.M.Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6100
medinfo_mt@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: +31 (0) 23 5153153
msdbvnl@merck.com

Norge

MSD (Norge) A/S
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme G.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
informacao_doente@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
ISmail@merck.com

Italia

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme (Middle East) Limited.
Τηλ: +357 22866700
info_cyprus@merck.com

Latvija

SIA “Merck Sharp & Dohme Latvija”.
Tel: +371 7364 224
msd_lv@merck.com

Lietuva

UAB “Merck Sharp & Dohme”
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc.
Tel.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 8 626 14 00
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp and Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medinfo_uk@merck.com

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}