

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Janumet 50 mg/850 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera sitagliptyny fosforan jednowodny, co odpowiada 50 mg sitagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Różowa tabletka powlekana w kształcie kapsułki, z „515” wytłoczonym po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:

Janumet wskazany jest do stosowania, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii, lub u pacjentów już leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą.

Janumet wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Janumet jest wskazany w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPAR γ) (np. tiazolidynedionem) oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR γ .

Janumet jest także wskazany do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę przeciwcukrzycowego produktu leczniczego Janumet, należy każdorazowo dostosować na podstawie aktualnego schematu leczenia oraz skuteczności i tolerancji, przy czym nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 100 mg sitagliptyny.

Dorośli z prawidłową czynnością nerek (GFR $\geq$ 90 ml/min)

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią, stosujący maksymalne tolerowane dawki metforminy w monoterapii

U pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania metforminy w monoterapii, zwykle stosowana dawka początkowa powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz przyjmowanej już dawki metforminy.

Pacjenci już przyjmujący jednocześnie sitagliptynę i metforminę

W przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie sitagliptynę i metforminę, Janumet powinien być włączany do leczenia w dawce odpowiadającej przyjmowanym już dawkom sitagliptyny i metforminy.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i pochodną sulfonilomocznika

Dawka powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Janumet w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, może być konieczne obniżenie dawki pochodnej sulfonilomocznika w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i agonisty receptora PPAR γ

Dawka powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia insuliną i maksymalną tolerowaną dawką metforminy

Dawka powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Janumet w skojarzeniu z insuliną, może być konieczne obniżenie dawki insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Dla różnych dawek metforminy, Janumet jest dostępny w tabletkach zawierających 50 mg sitagliptyny oraz 850 mg metforminy chlorowodorku lub 1000 mg metforminy chlorowodorku.

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować zalecaną dietę o odpowiednim rozkładzie spożycia węglowodanów w ciągu dnia.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego [ang. GFR] $\geq$ 60 ml/min). Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

Maksymalna dawka dobową metforminy powinna być optymalnie podzielona na 2–3 dawki na dobę. Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością GFR $<$ 60 ml/min, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

Jeśli nie ma postaci produktu Janumet o odpowiedniej mocy należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformina</u>	<u>Sitagliptyna</u>
<u>60-89</u>	<u>Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg.</u> <u>Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.</u>	<u>Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.</u>
<u>50-59</u>	<u>Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg.</u> <u>Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.</u>	
<u>45-49</u>		<u>Maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg.</u>
<u>30-44</u>	<u>Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg.</u> <u>Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.</u>	
<u>< 30</u>	<u>Metformina jest przeciwwskazana.</u>	<u>Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg</u>

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Janumet u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ metformina i sitagliptyna są wydalane przez nerki, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Janumet u starszych pacjentów. Pomocniczo w zapobieganiu związanej z przyjmowaniem metforminy kwasicy mleczanowej, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, konieczne jest monitorowanie czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Janumet u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do < 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Janumet należy przyjmować dwa razy na dobę podczas posiłku w celu ograniczenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, związanych z przyjmowaniem metforminy.

4.3 Przeciwwskazania

Janumet przeciwwskazany jest u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkty 4.4 i 4.8);
- każdym rodzajem ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa);
- cukrzycowym stanem przedśpiączkowym;
- ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min) (patrz punkt 4.4);
- ostrymi stanami mogącymi zmieniać czynność nerek, jak na przykład:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs,
 - donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod (patrz punkt 4.4);
- ostrą lub przewlekłą chorobą, która może spowodować niedotlenienie tkanek, taką jak:
 - niewydolność serca lub układu oddechowego,
 - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,

- wstrząs;
- zaburzeniami czynności wątroby;
- ostrym zatruciem alkoholowym, alkoholizmem;
- karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Nie należy stosować produktu leczniczego Janumet u pacjentów z cukrzycą typu 1 i nie wolno go stosować w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Po odstawieniu sitagliptyny (z leczeniem wspomagającym lub bez) zaobserwowano ustąpienie zapalenia trzustki, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonu. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy odstawić produkt leczniczy Janumet oraz inne potencjalnie budzące wątpliwości produkty lecznicze. W przypadku potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Janumet. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężkie wymioty, biegunka, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanых objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 4.2). Produkt leczniczy Janumet jest przeciwwskazany u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy go tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek (patrz punkt 4.3).

Hipoglikemia

U pacjentów przyjmujących Janumet w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną może wystąpić ryzyko hipoglikemii. Konieczne może być zatem zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych sitagliptyną. Reakcje te obejmują anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy oraz złuszczone choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Początek tych reakcji występował w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia sitagliptyną, a w przypadku kilku zgłoszeń po pierwszej dawce. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Janumet, ocenić czy są możliwe inne przyczyny zdarzenia oraz zastosować alternatywną metodę leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.8).

Zabieg chirurgiczny

Podawanie produktu leczniczego Janumet musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Janumet przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować go przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie produktu leczniczego Janumet pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zmiana stanu klinicznego pacjentów z uprzednio kontrolowaną cukrzycą typu 2

Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio dobrze wyrównaną w wyniku stosowania produktu leczniczego Janumet, u których wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub choroby kliniczne (zwłaszcza niesprecyzowane i słabo określone) powinni zostać niezwłocznie poddani badaniu na obecność oznak kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować poziom elektrolitów i ketonów w surowicy, stężenie glukozy we krwi oraz, w przypadku wskazań, odczyn pH krwi i stężenia mleczanów, pirogronianów i metforminy. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych dwóch rodzajów kwasicy, należy natychmiast odstawić leczenie i zastosować odpowiednie środki zaradcze.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne podawanie dawek wielokrotnych sitagliptyny (50 mg dwa razy na dobę) i metforminy (1000 mg dwa razy na dobę) pacjentom z cukrzycą typu 2 nie zmieniało w istotny sposób farmakokinetyki sitagliptyny ani metforminy.

Nie przeprowadzono farmakokinetycznych badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Janumet z lekami, jednak badania takie przeprowadzono dla poszczególnych substancji czynnych, sitagliptyny i metforminy.

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie produktu leczniczego Janumet musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jego stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie produktu leczniczego Janumet pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Mogą wystąpić interakcje pomiędzy metforminą a produktami leczniczymi w postaci kationów usuwanymi na drodze wydzielania kanalikowego (np. cymetydyną), polegające na konkutowaniu o wspólny układ transportu w kanalikach nerkowych. W badaniu przeprowadzonym z udziałem siedmiu zdrowych ochotników stwierdzono, że cymetydyna w dawce 400 mg dwa razy na dobę zwiększała ogólnoustrojową ekspozycję na metforminę (AUC) o 50%, a C_{max} o 81%. W związku z tym w przypadku równoczesnego podawania produktów leczniczych w postaci kationów usuwanych na drodze wydzielania kanalikowego, należy rozważyć ściśle monitorowanie kontroli glikemii, dostosowanie dawki w ramach zalecanego dawkowania oraz zmiany metody leczenia cukrzycy.

Glikokortykosteroidy (podawane ogólnie lub miejscowo), agoniści receptorów beta-2-adrenergicznych i diuretyki wykazują aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować o tym pacjentów i częściej kontrolować stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Jeśli okaże się to konieczne, należy dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w trakcie leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

Inhibitory ACE mogą obniżać poziom glukozy we krwi. Jeśli okaże się to konieczne, należy dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w trakcie leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

Wpływ innych produktów leczniczych na sitagliptynę

Dane z badań w warunkach *in vitro* oraz dane kliniczne opisane poniżej wskazują, że ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji w następstwie jednoczesnego podania innych produktów leczniczych jest niewielkie.

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczenie metabolizmu sitagliptyny jest CYP3A4, ze współudziałem CYP2C8. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, metabolizm, także przy udziale CYP3A4, ma tylko niewielki wpływ na klirens sitagliptyny. Metabolizm może mieć bardziej istotny wpływ na eliminację sitagliptyny w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek (ang. ESRD). Z tej przyczyny silnie działające inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, klarytromycyna) mogą zmieniać farmakokinetykę sitagliptyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Wpływ silnie działających inhibitorów CYP3A4 w przypadku zaburzenia czynności nerek nie był oceniany w badaniach klinicznych.

Badania transportu leku w warunkach *in vitro* wykazały, że sitagliptyna jest substratem dla glikoproteiny p oraz transportera anionów organicznych 3 (ang. OAT3). Transport sitagliptyny, w którym pośredniczy OAT3, hamowany był w warunkach *in vitro* przez probenecyd, chociaż ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji uznawane jest za niewielkie. Jednoczesne stosowanie inhibitorów OAT3 nie było oceniane w warunkach *in vivo*.

Cyklosporyna: Przeprowadzono badanie w celu określenia wpływu cyklosporyny, silnego inhibitora glikoproteiny p, na farmakokinetykę sitagliptyny. Jednoczesne podanie sitagliptyny w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 100 mg z cyklosporyną w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 600 mg zwiększało wartość AUC oraz C_{max} sitagliptyny odpowiednio o około 29% i 68%. Takich zmian farmakokinetyki sitagliptyny nie uznano za istotne klinicznie. Klirens nerkowy sitagliptyny nie uległ znaczącej zmianie. Z tego względu nie należy spodziewać się znaczących interakcji z innymi inhibitorami glikoproteiny p.

Wpływ sitagliptyny na inne produkty lecznicze

Digoksyna: Sitagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w osoczu krwi. W wyniku stosowania przez 10 dni digoksyny w dawce 0,25 mg jednocześnie z sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę osoczowe AUC dla digoksyny zwiększyło się przeciętnie o 11%, a osoczowe wartości C_{max} o 18%. Nie zaleca się dostosowywania dawki digoksyny. Jednak w przypadku jednoczesnego stosowania sitagliptyny i digoksyny należy monitorować pacjentów, u których istnieje ryzyko zatrucia digoksyną.

Dane z badań *in vitro* wskazują, że sitagliptyna nie hamuje ani nie indukuje izoenzymów CYP450. W badaniach klinicznych sitagliptyna nie powodowała znaczących zmian farmakokinetyki metforminy, gliburydu, symwastatyny, rozyglitazonu, warfaryny czy doustnych leków antykoncepcyjnych, wskazując na niewielką możliwość wchodzenia w interakcje z substratami CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i transporterem kationów organicznych (ang. OCT) w warunkach *in vivo*. Sitagliptyna w warunkach *in vivo* może być słabym inhibitorem glikoproteiny p.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania sitagliptyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ sitagliptyny na reprodukcję w przypadku stosowania dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Ograniczona ilość danych sugeruje, że stosowanie metforminy u kobiet w okresie ciąży nie zwiększa ryzyka wystąpienia wad wrodzonych. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania metforminy nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz również punkt 5.3).

Produktu leczniczego Janumet nie należy stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka pragnie zajść w ciążę lub w przypadku gdy zajdzie w ciążę, należy odstawić leczenie i jak najszybciej przejść na leczenie insuliną.

Karmienie piersią

Nie prowadzono badań na zwierzętach w okresie laktacji otrzymujących substancje czynne zawarte w tym produkcie leczniczym. W badaniach prowadzonych dla poszczególnych substancji czynnych stwierdzono, że zarówno sitagliptyna jak i metformina przenikają do mleka samic szczura w okresie laktacji. Metformina przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Nie wiadomo, czy sitagliptyna przenika do mleka ludzkiego. W związku z powyższym nie wolno stosować produktu leczniczego Janumet u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność u samców i samic zwierząt. Brak danych dotyczących wpływu sitagliptyny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Janumet nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, należy wziąć pod uwagę, że w przypadku stosowania sitagliptyny zgłaszano występowanie zawrotów głowy i senności.

Ponadto należy ostrzec pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania produktu leczniczego Janumet w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub z insuliną.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nie prowadzono badań klinicznych produktu leczniczego Janumet w tabletkach, jednak wykazano biorównoważność produktu leczniczego Janumet z podawaniem sitagliptyny jednocześnie z metforminą (patrz punkt 5.2). Zgłaszano poważne działania niepożądane, w tym zapalenie trzustki i reakcje nadwrażliwości. Zgłaszano występowanie hipoglikemii w przypadku leczenia skojarzonego z pochodną sulfonilomocznika (13,8%) i insuliną (10,9%).

Sitagliptyna i metformina

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane podano poniżej zgodnie z MedDRA, według klasyfikacji układów i narządów oraz całkowitej częstości występowania (Tabela 1). Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Częstość występowania działań niepożądanych dla sitagliptyny i metforminy stosowanych w monoterapii w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
Zaburzenia układu immunologicznego	
reakcje nadwrażliwości, w tym odpowiedzi anafilaktyczne ^{*,†}	częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
hipoglikemia [†]	często
Zaburzenia układu nerwowego	
senność	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
śródmiażdżowa choroba płuc [*]	częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
biegunka	niezbyt często
nudności	często
wzdęcia	często
zaparcia	niezbyt często
ból w górnej części brzucha	niezbyt często
wymioty	często
ostre zapalenie trzustki ^{*,†,‡}	częstość nieznana
martwicze i krwotoczne zapalenie trzustki ze skutkiem śmiertelnym lub bez ^{*,†}	częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
świąd [*]	niezbyt często
obrzęk naczynioruchowy ^{*,†}	częstość nieznana
wysypka ^{*,†}	częstość nieznana
pokrzywka ^{*,†}	częstość nieznana
zapalenie naczyń skóry ^{*,†}	częstość nieznana

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
złuszczące choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona ^{*†}	częstość nieznana
pemfigoid pęcherzowy [*]	częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
bóle stawów [*]	częstość nieznana
bóle mięśni [*]	częstość nieznana
ból kończyn [*]	częstość nieznana
ból pleców [*]	częstość nieznana
artropatia [*]	częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
zaburzenia czynności nerek [*]	częstość nieznana
ostra niewydolność nerek [*]	częstość nieznana

^{*}Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

[†]Patrz punkt 4.4.

[‡]Patrz Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Obserwowano większą częstość występowania niektórych działań niepożądanych przy stosowaniu sitagliptyny i metforminy w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi w porównaniu z badaniami sitagliptyny i metforminy stosowanych w monoterapii. Obejmowały one hipoglikemię (działanie niepożądane występowało bardzo często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną), zaparcia (często przy stosowaniu z pochodnymi sulfonilomocznika), obrzęki obwodowe (często przy stosowaniu z pioglitazonem) i ból głowy oraz suchość w ustach (niezbyt często przy stosowaniu z insuliną).

Sitagliptyna

W badaniach dotyczących porównania sitagliptyny stosowanej w monoterapii w dawce 100 mg raz na dobę do placebo, do odnotowanych działań niepożądanych leku należały: ból głowy, hipoglikemia, zaparcia oraz zawroty głowy.

U tych pacjentów działania niepożądane zgłaszane niezależnie od związku przyczynowego z produktem leczniczym występowały z częstością co najmniej 5%, w tym zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie błony śluzowej nosogardła. Ponadto, występowanie zapalenia kości i stawów oraz bólu kończyn zgłaszano niezbyt często (z częstością > 0,5% większą u pacjentów leczonych sitagliptyną niż w grupie kontrolnej).

Metformina

Objawy ze strony układu pokarmowego zgłaszano bardzo często w badaniach klinicznych metforminy i po wprowadzeniu metforminy do obrotu. Objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, występowały najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępowały samoistnie. Dodatkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem metforminy to: metaliczny posmak w ustach (często), kwasica mleczanowa, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, pokrzywka, rumień i świąd (bardzo rzadko). Długotrwałe leczenie metforminą wiązało się ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B12, co bardzo rzadko może prowadzić do istotnego klinicznie niedoboru witaminy B12 (np. niedokrwistość megaloblastyczna). Kategorie częstości występowania oparte są na informacjach zawartych w dostępnej w UE Charakterystyce Produktu Leczniczego dla metforminy.

Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS

Do badania TECOS (ang. TECOS, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*), oceniającego wpływ sitagliptyny na układ sercowo-naczyniowy włączono 7332 pacjentów leczonych sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła

≥ 30 i < 50 ml/min/ $1,73$ m²) oraz 7339 pacjentów z populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem otrzymujących placebo. Obie metody leczenia stosowano jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA_{1c} i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. CV, *Cardiovascular*). Całkowita częstość występowania ciężkich działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących sitagliptynę była podobna do tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo.

W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania stosowali insulinę i (lub) sulfonilomocznik, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną wynosiła 2,7% i 2,5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania nie stosowali insuliny i (lub) sulfonilomocznika, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną wynosiła 1,0% i 0,7% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania obiektywnie potwierdzonych przypadków zapalenia trzustki w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną wynosiła 0,3% i 0,2% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych osób i z grupą kontrolną sitagliptyna była podawana w pojedynczych dawkach wynoszących do 800 mg. W jednym badaniu z zastosowaniem sitagliptyny w dawce wynoszącej 800 mg obserwowano minimalne wydłużenie odstępu QTc, nieuznane za istotne klinicznie. Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania w badaniach klinicznych dawek większych niż 800 mg. W badaniach I fazy z zastosowaniem dawek wielokrotnych nie stwierdzono zależności od dawki klinicznych działań niepożądanych podczas stosowania sitagliptyny w dawkach do 600 mg na dobę przez okres do 10 dni i 400 mg na dobę przez okres do 28 dni.

Znaczne przedawkowanie metforminy (lub współistniejące ryzyko kwasicy mleczanowej) może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej, która jest stanem zagrożenia życia i musi być leczona w szpitalu. Najskuteczniejszą metodą usunięcia mleczanów i metforminy jest hemodializa.

W badaniach klinicznych podczas hemodializy trwającej 3 do 4 godzin usunięto około 13,5% podanej dawki. W określonych stanach klinicznych można rozważyć zastosowanie przedłużonej hemodializy. Nie wiadomo, czy sitagliptynę można usunąć za pomocą dializy otrzewnowej.

W przypadku przedawkowania uzasadnione jest zastosowanie zwykłych środków wspomagających, np. usunięcie niewchłoniętego produktu leczniczego z przewodu pokarmowego, obserwacja kliniczna (w tym wykonanie elektrokardiogramu) oraz, jeśli zajdzie potrzeba, leczenie objawowe w warunkach szpitalnych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy. Złożone doustne leki hipoglikemizujące, kod ATC: A10BD07.

Janumet zawiera dwa leki przeciwcukrzycowe o komplementarnych mechanizmach działania, w celu zapewnienia lepszej kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: fosforan sitagliptyny, będący

inhibitorem dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) oraz metforminy chlorowodorek, należący do leków z grupy biguanidów.

Sitagliptyna

Mechanizm działania

Fosforan sitagliptyny po podaniu doustnym jest aktywnym, silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2. Inhibitory DPP-4 są substancjami o działaniu wzmacniającym działanie inkretyn. Hamując enzym DPP-4, sitagliptyna zwiększa stężenia dwóch znanych czynnych inkretyn – glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i zależnego od glukozy polipeptydu insulinotropowego (GIP). Inkretyny stanowią część systemu endogennego uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki. GLP-1 obniża również wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki, prowadząc do zmniejszenia wytwarzania glukozy w wątrobie. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest niskie, nie następuje wzmocnienie uwalniania insuliny ani hamowanie wydzielania glukagonu. Sitagliptyna jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu DPP-4 i w stężeniach stosowanych terapeutycznie nie hamuje blisko spokrewnionych z nim enzymów DPP-8 lub DPP-9. Sitagliptyna ma inną strukturę chemiczną i działanie farmakologiczne niż analogi GLP-1, insulina, pochodna sulfonilomocznika lub meglitynidy, biguanidy, agoniści aktywowanych przez proliferatory peroksysomów receptorów gamma (PPAR γ), inhibitory alfa-glukozydazy i analogi amyliny.

W trwającym dwa dni badaniu z udziałem zdrowych osób sama sitagliptyna zwiększała stężenia aktywnej postaci GLP-1, natomiast sama metformina zwiększała w podobnym stopniu stężenia aktywnej postaci i całkowitego GLP-1. Jednoczesne podawanie sitagliptyny i metforminy wywiera addytywny wpływ na stężenie aktywnej postaci GLP-1. Sitagliptyna powodowała zwiększenie stężenia aktywnej postaci GIP, natomiast metformina nie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ogólnie, sitagliptyna poprawiała kontrolę glikemii, gdy była stosowana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.

W badaniach klinicznych monoterapia sitagliptyną polepszyła kontrolę glikemii, istotnie obniżając stężenia hemoglobiny A_{1c} (HbA_{1c}) oraz glukozy na czczo i po posiłku. Obniżenie stężenia glukozy w osoczu na czczo odnotowywano po upływie 3 tygodni, tj. w pierwszym punkcie czasowym, w którym dokonywano pomiaru stężenia glukozy na czczo. Obserwowana częstość przypadków hipoglikemii u pacjentów leczonych sitagliptyną była podobna, jak u pacjentów przyjmujących placebo. Podczas leczenia sitagliptyną nie miał miejsca przyrost masy ciała w porównaniu z poziomem wyjściowym. Zaobserwowano poprawę wartości markerów zastępczych czynności komórek beta, w tym wskaźników modelu oceny homeostazy HOMA- β , stosunku stężeń proinsuliny do insuliny oraz reaktywności komórek beta w teście tolerancji glukozy z częstym pobieraniem próbek.

Badania dotyczące stosowania sitagliptyny jednocześnie z metforminą

Trwające 24 tygodnie badanie kliniczne z grupą kontrolną placebo miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dodania sitagliptyny w dawce 100 mg, raz na dobę, do już trwającego leczenia metforminą. Dodanie sitagliptyny wiązało się z istotną poprawą parametrów glikemii w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Zmiana masy ciała w porównaniu z poziomem wyjściowym u pacjentów leczonych sitagliptyną była podobna, jak u pacjentów otrzymujących placebo. W omawianym badaniu częstość przypadków hipoglikemii zgłaszanych u pacjentów leczonych sitagliptyną była podobna, jak u pacjentów otrzymujących placebo.

W trwającym 24 tygodnie badaniu czynnikowym z grupą kontrolną placebo dotyczącym leczenia początkowego, stosowanie sitagliptyny w dawce 50 mg, dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą (500 mg lub 1000 mg, dwa razy na dobę) wiązało się z istotną poprawą parametrów glikemii w porównaniu z monoterapią każdym z tych leków. Zmniejszenie masy ciała u pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą było podobne do obserwowanego u pacjentów leczonych jedynie metforminą lub przyjmujących placebo; nie stwierdzono zmiany masy ciała w porównaniu

z poziomem wyjściowym u pacjentów leczonych jedynie sitagliptyną. Częstość występowania hipoglikemii była zbliżona we wszystkich grupach leczonych.

Badanie dotyczące stosowania sitagliptyny jednocześnie z metforminą i pochodną sulfonilomocznika
Trwające 24 tygodnie badanie z grupą kontrolną placebo miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sitagliptyny (100 mg, raz na dobę) dodanej do schematu leczenia glimepirydem (w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą). Dodanie sitagliptyny do glimepirydu i metforminy wiązało się z istotną poprawą parametrów glikemii. U pacjentów leczonych sitagliptyną stwierdzono umiarkowany przyrost masy ciała (+1,1 kg) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo.

Badanie dotyczące stosowania sitagliptyny jednocześnie z metforminą i agonistą receptora PPAR γ
Trwające 26 tygodni badanie z grupą kontrolną placebo miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sitagliptyny (100 mg raz na dobę) dodanej do terapii skojarzonej pioglitazonem i metforminą. Dodanie sitagliptyny do pioglitazonu i metforminy wiązało się z istotną poprawą parametrów glikemii. Zmiana masy ciała w stosunku do poziomu wyjściowego była zbliżona u pacjentów leczonych sitagliptyną i przyjmujących placebo. Częstość występowania hipoglikemii była zbliżona u pacjentów leczonych sitagliptyną i przyjmujących placebo.

Badanie dotyczące stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i insuliną
Trwające 24 tygodnie badanie z grupą kontrolną placebo miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dodania sitagliptyny (100 mg raz na dobę) do leczenia insuliną (w stabilnej dawce przez przynajmniej 10 tygodni) z metforminą lub bez (przynajmniej 1500 mg). U pacjentów przyjmujących gotową mieszkankę insulinową średnia dawka dobową wynosiła 70,9 jednostek insuliny/dobę. U pacjentów przyjmujących mieszkankę insulinową nieprzygotowaną (o pośrednim lub przedłużonym czasie działania) średnia dawka dobową wynosiła 44,3 jednostki insuliny/dobę. W Tabeli 2 przedstawiono dane 73% pacjentów, którzy przyjmowali metforminę. Dodanie sitagliptyny do insuliny spowodowało znaczącą poprawę parametrów glikemii. W żadnej z grup nie zaobserwowano znaczącej zmiany masy ciała w porównaniu z poziomem wyjściowym.

Tabela 2: Wyniki HbA_{1c} uzyskane w kontrolowanych placebo badaniach dotyczących leczenia sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą*

Badanie	Średnia początkowa wartość HbA _{1c} (%)	Średnia zmiana HbA _{1c} (%) w stosunku do wartości początkowych	Korygowana dla placebo średnia zmiana HbA _{1c} (%) (95% CI)
Sitagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia metforminą (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8; -0,5)
Sitagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia glimepiryd + metformina (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1; -0,7)

Badanie	Średnia początkowa wartość HbA _{1c} (%)	Średnia zmiana HbA _{1c} (%) w stosunku do wartości początkowych	Korygowana dla placebo średnia zmiana HbA _{1c} (%) (95% CI)
Sitagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia pioglitazon + metformina [†] (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0; -0,5)
Sitagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia insulina + metformina (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7; -0,4)
Leczenie początkowe (dwa razy na dobę) : Sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8; -1,3)
Leczenie początkowe (dwa razy na dobę) : Sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3; -1,8)

* Wszyscy pacjenci leczonej populacji (analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem).

[†] Średnia najmniejszych kwadratów skorygowana dla stanu uprzedniego leczenia przeciwcukrzycowego i wartości początkowej.

[‡] p<0,001 w porównaniu do placebo lub placebo + leczenie skojarzone.

^{||} HbA_{1c} (%) w 24. Tygodniu

[†] HbA_{1c} (%) w 26. Tygodniu

[§] Średnia najmniejszych kwadratów, skorygowana względem stosowania insuliny w trakcie Wizyty 1. (gotowa mieszanka insulinowa wobec insuliny niemieszanej [o pośrednim lub przedłużonym czasie działania]) oraz względem wartości początkowej.

W trwającym 52 tygodnie badaniu porównującym skuteczność działania i bezpieczeństwo stosowania jako leku dodatkowego sitagliptyny w dawce 100 mg raz na dobę lub glipizydu (pochodna sulfonilomocznika) u pacjentów, u których kontrola glikemii w przypadku stosowania metforminy w monoterapii była niewystarczająca, sitagliptyna wykazywała podobne działanie do glipizydu w zakresie zmniejszania wartości HbA_{1c} (średnia zmiana w porównaniu z poziomem wyjściowym -0,7% w tygodniu 52., przy wyjściowym poziomie HbA_{1c} wynoszącym w obu grupach około 7,5%). Średnia dawka glipizydu stosowana w grupie porównawczej wynosiła 10 mg na dobę, z czego około 40% pacjentów wymagających dawki glipizydu wynoszącej ≤ 5 mg/dobę przez cały czas trwania badania. Niemniej jednak, więcej pacjentów przerwało leczenie z powodu braku skuteczności w grupie otrzymującej sitagliptynę niż w grupie przyjmującej glipizyd. U pacjentów leczonych sitagliptyną stwierdzono istotne średnie zmniejszenie masy ciała (-1,5 kg) względem wartości wyjściowych w porównaniu z istotnym zwiększeniem masy ciała u pacjentów otrzymujących glipizyd (+1,1 kg). W badaniu tym stosunek proinsuliny do insuliny, który jest markerem skuteczności syntezy i uwalniania insuliny, był korzystniejszy w przypadku podawania sitagliptyny i mniej korzystny w przypadku leczenia glipizydem. Częstość występowania hipoglikemii w grupie otrzymującej sitagliptynę (4,9%) była znacząco mniejsza niż w grupie stosującej glipizyd (32,0%).

Trwające 24 tygodnie badanie z grupą kontrolną placebo, w którym uczestniczyło 660 pacjentów, zaprojektowano w celu oceny efektu oszczędzania insuliny oraz bezpieczeństwa stosowania sitagliptyny (w dawce 100 mg raz na dobę) jako uzupełnienia terapii insuliną glargine wraz z metforminą (w dawce co najmniej 1500 mg) lub bez metforminy podczas intensyfikacji insulinoterapii. U pacjentów przyjmujących metforminę wartość wyjściowa HbA_{1c} wynosiła 8,70%,

a dawka wyjściowa insuliny wynosiła 37 j.m./dobę. Pacjentów poinstruowano, aby zwiększali dawkę insuliny glargine na podstawie wyniku oznaczenia poziomu glukozy na czczo z użyciem próbki krwi z opuszki palca. Wśród pacjentów przyjmujących metforminę, w 24. tygodniu, dobową dawkę insuliny wzrosła o 19 j.m./dobę u pacjentów leczonych sitagliptyną, a u pacjentów otrzymujących placebo – o 24 j.m./dobę. Wartość HbA_{1c} u pacjentów przyjmujących sitagliptynę, metforminę i insulinę uległa zmniejszeniu o -1,35% w porównaniu do -0,90% w przypadku pacjentów przyjmujących placebo, metforminę i insulinę (różnica -0,45% [95% CI: -0,62; -0,29]). Częstość występowania hipoglikemii wynosiła 24,9% u pacjentów leczonych sitagliptyną, metforminą i insuliną oraz 37,8% u pacjentów przyjmujących placebo, metforminę i insulinę. Różnica wynikała głównie z większego odsetka pacjentów w grupie placebo, u których hipoglikemia wystąpiła 3 razy lub częściej (9,1% w stosunku do 19,8%). Nie stwierdzono różnicy w częstości występowania ciężkiej hipoglikemii.

Metformina

Mechanizm działania

Metformina jest biguanidem o właściwościach przeciwcukrzycowych, który zmniejsza stężenia glukozy w osoczu, na czczo i po posiłku. Metformina nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

Metformina może działać w trzech mechanizmach:

- zmniejszając wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- umiarkowanie zwiększając wrażliwość na insulinę w tkance mięśniowej, co poprawia obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie;
- opóźniając wchłanianie glukozy w jelitach.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu, działając na syntazę glikogenową. Metformina zwiększa zdolności transportowe określonych rodzajów transporterów glukozy w błonie komórkowej (GLUT-1 i GLUT-4).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina korzystnie wpływa na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz trójglicerydów.

W prospektywnym badaniu z randomizacją (UKPDS) stwierdzono długotrwałe korzyści intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą, po nieskutecznym leczeniu samą dietą, wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka powikłań związanych z cukrzycą w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjentolat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń /1000 pacjentolat), $p=0,0023$, oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup pacjentów leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń /1000 pacjentolat), $p=0,0034$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń /1000 pacjentolat, sama dieta 12,7 zdarzeń /1000 pacjentolat, $p=0,017$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności ogólnej: metformina 13,5 zdarzeń /1000 pacjentolat w porównaniu z samą dietą: 20,6 zdarzeń /1000 pacjentolat, ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup pacjentów leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń /1000 pacjentolat ($p=0,021$);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń /1000 pacjentolat, sama dieta 18 zdarzeń /1000 pacjentolat, ($p=0,01$).

Badanie TECOS było randomizowanym badaniem z udziałem 14 671 pacjentów w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem z wartością HbA_{1c} wynoszącą $\geq 6,5$ do $8,0\%$ i rozpoznaną chorobą CV, którzy otrzymywali sitagliptynę (7332) w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) lub placebo (7339) jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA_{1c} i czynników ryzyka CV. Pacjentów, u których wartość eGFR wynosiła < 30 ml/min/1,73 m² nie włączono do badania. Populacja badania liczyła 2004 pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz 3324 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

W trakcie badania całkowita średnia szacunkowa (ang. SD) różnica wartości HbA_{1c} w grupach leczonych sitagliptyną i otrzymujących placebo wynosiła 0,29% (0,01), 95%CI (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

Pierwszorzędownym sercowo-naczyniowym punktem końcowym była składowa pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji. Do drugorzędowych sercowo-naczyniowych punktów końcowych włączono pierwsze wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udaru mózgu niezakończony zgonem; pierwsze wystąpienie poszczególnych składowych pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego; zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz zastoinową niewydolność serca wymagającą hospitalizacji.

Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3 lata, sitagliptyna podawana jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem nie powodowała zwiększenia ryzyka poważnych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych lub ryzyka niewydolności serca wymagającej hospitalizacji w porównaniu z zazwyczaj stosowanym leczeniem bez sitagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 (Tabela 3).

Tabela 3: Wskaźniki występowania złożonych zdarzeń sercowo-naczyniowych i głównych zdarzeń drugorzędowych

	Sitagliptyna 100 mg		Placebo		Współczynnik ryzyka (95% CI)	wartość-p
	N (%)	Wskaźni k częstości występo wania na 100 pacjentol at*	N (%)	Wskaźni k częstości występow ania na 100 pacjentol at*		
Analiza w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem						
Liczba pacjentów	7332		7339			
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (Zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub niestabilna dusznica bolesna wymagająca hospitalizacji)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
Drugorzędowy złożony punkt końcowy (Zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001

	Sitagliptyna 100 mg		Placebo		Współczynnik ryzyka (95% CI)	wartość-p [†]
	N (%)	Wskaźnik częstości występowania na 100 pacjentolat [*]	N (%)	Wskaźnik częstości występowania na 100 pacjentolat [*]		
Zdarzenie drugorzędowe						
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Zawał mięśnia sercowego (zakończony zgonem i niezakończony zgonem)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Udar mózgu (zakończony zgonem i niezakończony zgonem)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Zgon niezależnie od przyczyny	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Współczynnik częstości występowania na 100 pacjentolat oblicza się za pomocą następującego wzoru: $100 \times (\text{całkowita liczba pacjentów, u których w analizowanym okresie ekspozycji wystąpiło} \geq 1 \text{ zdarzenie na całkowitą liczbę pacjentolat obserwacji})$.

† Wg stratyfikowanego modelu Coxa na podstawie regionu. Dla złożonych punktów końcowych wartości-p odpowiadają testowi równoważności, który ma wykazać, że współczynnik ryzyka wynosi mniej niż 1,3. Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych wartości-p odpowiadają testowi różnic we współczynnikach ryzyka.

‡ Analizę hospitalizacji ze względu na niewydolność serca dostosowano do niewydolności serca w wywiadzie w chwili rozpoczęcia badania.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Janumet we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Janumet

W badaniu biorównoważności prowadzonym z udziałem osób zdrowych wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/chlorowodorek metforminy) jest biologicznie równoważne równoczesnemu podawaniu fosforanu sitagliptyny i chlorowodoru metforminy w postaci oddzielnych tabletek.

Poniżej znajduje się opis właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład produktu leczniczego Janumet.

Sitagliptyna

Wchłanianie

Po podaniu doustnie dawki wynoszącej 100 mg osobom zdrowym sitagliptyna była szybko wchłaniana, a jej stężenie w osoczu krwi osiągało maksymalne wartości (mediana $T_{\max}$) w ciągu 1 do 4 godzin po podaniu, średnie osoczowe AUC dla sitagliptyny wynosiło 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, a $C_{\max}$ wynosiło 950 nM. Bezwzględna biodostępność sitagliptyny wynosi około 87%. Ponieważ przyjmowanie sitagliptyny podczas posiłku bogatego w tłuszcze nie wpływało na farmakokinetykę, sitagliptyna może być podawana z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

Osoczowe AUC dla sitagliptyny zwiększało się w sposób proporcjonalny do dawki leku. W przypadku $C_{\max}$ i $C_{24\text{h}}$ nie określono proporcjonalności względem dawki leku (wzrost $C_{\max}$ był większy niż zależny od dawki, a wzrost $C_{24\text{h}}$ mniejszy niż zależny od dawki).

Dystrybucja

Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej wynoszącej 100 mg sitagliptyny osobom zdrowym średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi około 198 litrów. Frakcja sitagliptyny związana w sposób odwracalny z białkami osocza jest mała (38%).

Metabolizm

Sitagliptyna jest w przeważającej mierze eliminowana z moczem w postaci niezmienionej, a metabolizm leku ma drugorzędne znaczenie. Około 79% sitagliptyny wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej.

Po podaniu doustnym [^{14}C]sitagliptyny około 16% dawki radioaktywnej wydalone było w postaci metabolitów sitagliptyny. Wykryto sześć metabolitów w stężeniach śladowych i można spodziewać się, że nie odpowiadają one za działanie sitagliptyny hamujące aktywność DPP-4 w osoczu krwi. Wyniki badań *in vitro* wskazują na to, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczony metabolizm sitagliptyny jest CYP3A4 przy współdziale CYP2C8.

Dane z badań *in vitro* wykazały, że sitagliptyna nie jest inhibitorem izoenzymów CYP: CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 czy 2B6 i nie indukuje CYP3A4 i CYP1A2.

Eliminacja

Po podaniu doustnym [^{14}C]sitagliptyny osobom zdrowym około 100% podanej dawki radioaktywnej eliminowane było z kałem (13%) lub moczem (87%) w okresie jednego tygodnia od podania. Rzeczywisty końcowy okres półtrwania $t_{1/2}$ po podaniu doustnym 100 mg sitagliptyny wynosił około 12,4 godziny. Sitagliptyna jedynie w minimalnym stopniu ulega kumulacji po podaniu w dawkach wielokrotnych. Klirens nerkowy wynosił około 350 ml/min.

Eliminacja sitagliptyny następuje głównie w wyniku wydalania przez nerki z udziałem aktywnego wydzielania kanalikowego. Sitagliptyna jest substratem dla ludzkiego transportera anionów organicznych-3 (hOAT-3), który może uczestniczyć w eliminacji sitagliptyny przez nerki. Znaczenie kliniczne hOAT-3 w transporcie sitagliptyny nie zostało ustalone. Sitagliptyna jest także substratem dla glikoproteiny p, która także może pośredniczyć w eliminacji sitagliptyny przez nerki. Jednak cyklosporyna, inhibitor glikoproteiny p, nie zmniejsza klirensu nerkowego sitagliptyny. Sitagliptyna nie jest substratem dla transporterów OCT2, OAT1 czy PEPT1/2. W warunkach *in vitro* sitagliptyna nie hamuje transportu, w którym pośredniczy OAT3 ($\text{IC}_{50}=160\text{ }\mu\text{M}$) lub glikoproteina p (do $250\text{ }\mu\text{M}$), w istotnych terapeutycznie stężeniach w osoczu. W badaniu klinicznym sitagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w osoczu krwi, co wskazuje na to, że może być słabym inhibitorem glikoproteiny p.

Charakterystyka leku u pacjentów

U osób zdrowych i u pacjentów z cukrzycą typu 2 farmakokinetyka sitagliptyny była na ogół podobna.

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie otwarte z użyciem dawki jednorazowej w celu oceny farmakokinetyki zmniejszonej dawki sitagliptyny (50 mg) u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu w porównaniu z grupą kontrolną złożoną ze zdrowych osób. Do badania włączono pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaklasyfikowanymi na podstawie klirensu kreatyniny jako łagodne (50 do $< 80\text{ ml/min}$), umiarkowane (30 do $< 50\text{ ml/min}$) i ciężkie ($< 30\text{ ml/min}$), a także pacjentów poddawanych hemodializie ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD).

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie stwierdzono znaczącego klinicznie zwiększenia stężenia sitagliptyny w osoczu krwi w porównaniu z grupą kontrolną złożoną ze zdrowych osób. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano w przybliżeniu 2-krotne zwiększenie osoczowego AUC sitagliptyny, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów poddawanych hemodializie ze schyłkową niewydolnością nerek obserwowano około 4-krotne zwiększenie w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób.

Sitagliptyna usuwana była w stopniu umiarkowanym za pomocą hemodializy (13,5% w ciągu 3 do 4 godzin hemodializy, począwszy od 4. godziny po podaniu dawki).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego (≤ 9 punktów wg skali Child-Pugha) nie jest wymagane dostosowywanie dawki sitagliptyny. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (> 9 punktów wg skali Child-Pugha). Jednak ze względu na to, że sitagliptyna jest eliminowana głównie przez nerki, nie należy się spodziewać, aby ciężkie zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę sitagliptyny.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki ze względu na wiek. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki w populacji przeprowadzonej z wykorzystaniem danych uzyskanych w fazie I i w fazie II badań stwierdzono, że wiek pacjenta nie miał istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę sitagliptyny. U osób w podeszłym wieku (65 do 80 lat) stężenie sitagliptyny w osoczu krwi było o około 19% wyższe niż u osób młodszych.

Dzieci

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sitagliptyny u dzieci.

Inne charakterystyczne grupy pacjentów

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki ze względu na płeć, rasę lub wskaźnik masy ciała (BMI). Na podstawie łącznej analizy danych dotyczących farmakokinetyki uzyskanych w fazie I oraz analizy danych dotyczących farmakokinetyki w populacji w fazie I i w fazie II badań stwierdzono, że cechy te nie mają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę sitagliptyny.

Metformina

Wchłanianie

Po przyjęciu doustnej dawki metforminy, $T_{\max}$ zostaje osiągnięty w czasie 2,5 h. Bezwzględna biodostępność tabletki zawierającej 500 mg metforminy wynosi u zdrowych osób około 50-60%. Po przyjęciu dawki doustnej niewchłonięta część dawki odzyskana z kału stanowiła 20-30% dawki podanej.

Wchłanianie metforminy po podaniu doustnym jest wysycalne i niepełne. Przypuszcza się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa. W przypadku stosowania zwykle zalecanych dawek i schematów podawania metforminy, stężenia w stanie stacjonarnym w osoczu są osiągane po upływie 24 do 48 godzin po podaniu dawki i na ogół nie przekraczają 1 $\mu\text{g/ml}$. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu ($C_{\max}$) nie przekraczało 5 $\mu\text{g/ml}$, nawet po zastosowaniu maksymalnych dawek.

Przyjmowanie pokarmów zmniejsza stopień wchłaniania metforminy i powoduje jego niewielkie opóźnienie. Po podaniu dawki 850 mg obserwowano szczytowe stężenia w osoczu niższe o 40%, 25% zmniejszenie wartości AUC oraz wydłużenie czasu do osiągnięcia stężenia szczytowego o 35 minut. Znaczenie kliniczne obserwowanego spadku wartości pozostaje nieznane.

Dystrybucja

Metformina w nieznacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie metforminy we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone są prawdopodobnie drugim kompartmentem dystrybucji metforminy. Średnia objętość dystrybucji V_d wynosiła 63 – 276 L.

Metabolizm

Metformina jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej. Nie stwierdzono występowania metabolitów metforminy u ludzi.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy wynosi > 400 ml/min, co wskazuje na jej wydalanie w drodze przesączania kłębkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 h. W przypadku upośledzenia czynności nerek następuje zmniejszenie klirensu nerkowego proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, przez co okres półtrwania eliminacji ulega wydłużeniu, co z kolei prowadzi do zwiększenia stężeń metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z wykorzystaniem produktu leczniczego Janumet.

W trwających 16 tygodni badaniach, w których psy leczone były albo wyłącznie metforminą, albo metforminą w skojarzeniu z sitagliptyną, nie obserwowano dodatkowego działania toksycznego w terapii skojarzonej. W omawianych badaniach obserwowano NOEL przy narażeniu na sitagliptynę przekraczającym około 6 razy poziom narażenia człowieka oraz przy narażeniu na metforminę przekraczającym około 2,5 razy poziom narażenia człowieka.

Poniższe dane przedstawiają obserwacje pochodzące z badań wykonywanych oddzielnie dla sitagliptyny lub metforminy.

Sitagliptyna

U gryzoni obserwowano toksyczne działanie sitagliptyny na wątrobę i nerki przy narażeniu organizmu przekraczającym 58 razy poziom narażenia człowieka, natomiast w przypadku narażenia 19 razy większym niż narażenie człowieka, nie obserwowano żadnego wpływu. Przy narażeniu przekraczającym 67 razy narażenie w warunkach klinicznych, obserwowano nieprawidłowości siekaczy u szczurów; w trwającym 14 tygodni badaniu u szczurów nie stwierdzono żadnego wpływu na zęby przy narażeniu 58-krotnym. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane. U psów przy narażeniu około 23 razy przekraczającym narażenie w warunkach klinicznych obserwowano przemijające, związane z leczeniem objawy fizyczne. Niektóre z nich, takie jak oddychanie z otwartym pyskiem, ślinienie się, pieniste wymioty, ataksja, drżenie, ograniczenie aktywności i (lub) zgarbiona postawa wskazywały na toksyczne uszkodzenie nerwów. Ponadto, w badaniach histologicznych obserwowano także zwyrodnienie mięśni szkieletowych w stopniu nieznacznym lub niewielkim w przypadku dawek powodujących narażenie ustrojowe na poziomie przekraczającym około 23 razy narażenie człowieka. Nie stwierdzono żadnego wpływu na te parametry podczas narażenia 6-krotnie przekraczającego narażenie w warunkach klinicznych.

W badaniach przedklinicznych nie wykazano genotoksyczności sitagliptyny. Sitagliptyna nie miała działania rakotwórczego u myszy. U szczurów stwierdzono zwiększenie częstości występowania gruczolaków i raków wątroby podczas narażenia ustrojowego przekraczającego 58 razy narażenie człowieka. Ponieważ wykazano korelację działania hepatotoksycznego z wywoływaniem nowotworów wątroby u szczurów, zwiększona częstość występowania guzów wątroby była prawdopodobnie zjawiskiem wtórnym do przewlekłego działania hepatotoksycznego przy stosowaniu dużych dawek. Ze względu na szeroki margines bezpieczeństwa (poziom, na którym lek nie wywiera wpływu stanowi w tym przypadku dziesiętnastokrotność narażenia w warunkach klinicznych) obserwowane zmiany nowotworowe nie są uznawane za znaczące w odniesieniu do ludzi.

Nie obserwowano związanego z leczeniem niepożądanego wpływu na płodność u samic i samców szczurów w przypadku podawania sitagliptyny przed i podczas parzenia się.

W badaniu dotyczącym rozwoju przed-/pourodzeniowego szczurów, sitagliptyna nie wywierała żadnych działań niepożądanych.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję wykazano niewielkie, związane z leczeniem, zwiększenie częstości występowania zniekształceń żeber u płodów szczurów (brak, niedorozwój i falistość żeber) przy narażeniu organizmu większym niż 29-krotne narażenie człowieka. U królików obserwowano toksyczny wpływ na matkę, przy narażeniu większym niż 29-krotne

narażenie człowieka. Ze względu na szeroki margines bezpieczeństwa, powyższe obserwacje nie wskazują na istotne zagrożenie rozrodczości u ludzi. Sitagliptyna przenika w znacznej ilości do mleka karmiących samic szczurów (wskaźnik mleko/osocze wynosi 4:1).

Metformina

Dane przedkliniczne dla metforminy, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

celuloza mikrokrystaliczna (E460)
powidon K29/32 (E1201)
sodu laurylosiarczan
sodu fumaran stearylowy

Otoczka

poli(alkohol winylowy)
makrogol 3350
talk (E553b)
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek czerwony (E172)
żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry (PVC/PE/PVDC i aluminium).
Opakowania po 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 tabletek powlekanych, opakowanie złożone zawierające 196 (2 opakowania po 98) i 168 (2 opakowania po 84) tabletek powlekanych.
Opakowanie 50 x 1 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach jednostkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/455/001
EU/1/08/455/002
EU/1/08/455/003
EU/1/08/455/004
EU/1/08/455/005
EU/1/08/455/006
EU/1/08/455/007
EU/1/08/455/015
EU/1/08/455/017
EU/1/08/455/019
EU/1/08/455/020

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 2008 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Janumet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera sitagliptyny fosforan jednowodny, co odpowiada 50 mg sitagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Czerwona tabletka powlekana w kształcie kapsułki, z „577” wytłoczonym po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:

Janumet wskazany jest do stosowania, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii, lub u pacjentów już leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą.

Janumet wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Janumet jest wskazany w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR γ) (np. tiazolidynedionem) oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR γ .

Janumet jest także wskazany do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę przeciwcukrzycowego produktu leczniczego Janumet, należy każdorazowo dostosować na podstawie aktualnego schematu leczenia oraz skuteczności i tolerancji, przy czym nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 100 mg sitagliptyny.

Dorośli z prawidłową czynnością nerek (GFR $\geq$ 90 ml/min)

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią, stosujący maksymalne tolerowane dawki metforminy w monoterapii

U pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania metforminy w monoterapii, zwykle stosowana dawka początkowa powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz przyjmowanej już dawki metforminy.

Pacjenci już przyjmujący jednocześnie sitagliptynę i metforminę

W przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie sitagliptynę i metforminę, Janumet powinien być włączany do leczenia w dawce odpowiadającej przyjmowanym już dawkom sitagliptyny i metforminy.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i pochodną sulfonilomocznika

Dawka powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Janumet w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, może być konieczne obniżenie dawki pochodnej sulfonilomocznika w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i agonisty receptora PPAR γ

Dawka powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia insuliną i maksymalną tolerowaną dawką metforminy

Dawka powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Janumet w skojarzeniu z insuliną, może być konieczne obniżenie dawki insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Dla różnych dawek metforminy, Janumet jest dostępny w tabletkach zawierających 50 mg sitagliptyny oraz 850 mg metforminy chlorowodoru lub 1000 mg metforminy chlorowodoru.

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować zalecaną dietę o odpowiednim rozkładzie spożycia węglowodanów w ciągu dnia.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego [ang. GFR] $\geq$ 60 ml/min). Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

Maksymalna dawka dobową metforminy powinna być optymalnie podzielona na 2–3 dawki na dobę. Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością GFR $<$ 60 ml/min, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

Jeśli nie ma postaci produktu Janumet o odpowiedniej mocy należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformina</u>	<u>Sitagliptyna</u>
<u>60-89</u>	<u>Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg.</u> <u>Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.</u>	<u>Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.</u>
<u>50-59</u>	<u>Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg.</u> <u>Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.</u>	
<u>45-49</u>		<u>Maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg.</u>
<u>30-44</u>	<u>Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg.</u> <u>Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.</u>	
<u>< 30</u>	<u>Metformina jest przeciwwskazana.</u>	<u>Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg</u>

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Janumet u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ metformina i sitagliptyna są wydalane przez nerki, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Janumet u starszych pacjentów. Pomocniczo w zapobieganiu związanej z przyjmowaniem metforminy kwasicy mleczanowej, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, konieczne jest monitorowanie czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Janumet u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do < 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Janumet należy przyjmować dwa razy na dobę podczas posiłku w celu ograniczenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, związanych z przyjmowaniem metforminy.

4.3 Przeciwwskazania

Janumet przeciwwskazany jest u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkty 4.4 i 4.8);
- każdym rodzajem ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa);
- cukrzycowym stanem przedśpiączkowym;
- ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min) (patrz punkt 4.4);
- ostrymi stanami mogącymi zmieniać czynność nerek, jak na przykład:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs,
 - donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod (patrz punkt 4.4);
- ostrą lub przewlekłą chorobą, która może spowodować niedotlenienie tkanek, taką jak:
 - niewydolność serca lub układu oddechowego,
 - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,

- wstrząs;
- zaburzeniami czynności wątroby;
- ostrym zatruciem alkoholowym, alkoholizmem;
- karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Nie należy stosować produktu leczniczego Janumet u pacjentów z cukrzycą typu 1 i nie wolno go stosować w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Po odstawieniu sitagliptyny (z leczeniem wspomagającym lub bez) zaobserwowano ustąpienie zapalenia trzustki, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonu. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy odstawić produkt leczniczy Janumet oraz inne potencjalnie budzące wątpliwości produkty lecznicze. W przypadku potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Janumet. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężkie wymioty, biegunka, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 4.2). Produkt leczniczy Janumet jest przeciwwskazany u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy go tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek (patrz punkt 4.3).

Hipoglikemia

U pacjentów przyjmujących Janumet w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną może wystąpić ryzyko hipoglikemii. Konieczne może być zatem zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych sitagliptyną. Reakcje te obejmują anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy oraz złuszczone choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Początek tych reakcji występował w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia sitagliptyną, a w przypadku kilku zgłoszeń po pierwszej dawce. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Janumet, ocenić czy są możliwe inne przyczyny zdarzenia oraz zastosować alternatywną metodę leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.8).

Zabieg chirurgiczny

Podawanie produktu leczniczego Janumet musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Janumet przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować go przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie produktu leczniczego Janumet pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zmiana stanu klinicznego pacjentów z uprzednio kontrolowaną cukrzycą typu 2

Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio dobrze wyrównaną w wyniku stosowania produktu leczniczego Janumet, u których wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub choroby kliniczne (zwłaszcza niesprecyzowane i słabo określone) powinni zostać niezwłocznie poddani badaniu na obecność oznak kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować poziom elektrolitów i ketonów w surowicy, stężenie glukozy we krwi oraz, w przypadku wskazań, odczyn pH krwi i stężenia mleczanów, pirogronianów i metforminy. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych dwóch rodzajów kwasicy, należy natychmiast odstawić leczenie i zastosować odpowiednie środki zaradcze.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne podawanie dawek wielokrotnych sitagliptyny (50 mg dwa razy na dobę) i metforminy (1000 mg dwa razy na dobę) pacjentom z cukrzycą typu 2 nie zmieniało w istotny sposób farmakokinetyki sitagliptyny ani metforminy.

Nie przeprowadzono farmakokinetycznych badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Janumet z lekami, jednak badania takie przeprowadzono dla poszczególnych substancji czynnych, sitagliptyny i metforminy.

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie produktu leczniczego Janumet musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jego stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie produktu leczniczego Janumet pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Mogą wystąpić interakcje pomiędzy metforminą a produktami leczniczymi w postaci kationów usuwanymi na drodze wydzielania kanalikowego (np. cymetydyną), polegające na konkutowaniu o wspólny układ transportu w kanalikach nerkowych. W badaniu przeprowadzonym z udziałem siedmiu zdrowych ochotników stwierdzono, że cymetydyna w dawce 400 mg dwa razy na dobę zwiększała ogólnoustrojową ekspozycję na metforminę (AUC) o 50%, a C_{max} o 81%. W związku z tym w przypadku równoczesnego podawania produktów leczniczych w postaci kationów usuwanych na drodze wydzielania kanalikowego, należy rozważyć ściśle monitorowanie kontroli glikemii, dostosowanie dawki w ramach zalecanego dawkowania oraz zmiany metody leczenia cukrzycy.

Glikokortykosteroidy (podawane ogólnie lub miejscowo), agoniści receptorów beta-2-adrenergicznych i diuretyki wykazują aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować o tym pacjentów i częściej kontrolować stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Jeśli okaże się to konieczne, należy dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w trakcie leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

Inhibitory ACE mogą obniżać poziom glukozy we krwi. Jeśli okaże się to konieczne, należy dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w trakcie leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

Wpływ innych produktów leczniczych na sitagliptynę

Dane z badań w warunkach *in vitro* oraz dane kliniczne opisane poniżej wskazują, że ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji w następstwie jednoczesnego podania innych produktów leczniczych jest niewielkie.

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczenie metabolizmu sitagliptyny jest CYP3A4, ze współudziałem CYP2C8. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, metabolizm, także przy udziale CYP3A4, ma tylko niewielki wpływ na klirens sitagliptyny. Metabolizm może mieć bardziej istotny wpływ na eliminację sitagliptyny w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek (ang. ESRD). Z tej przyczyny silnie działające inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, klarytromycyna) mogą zmieniać farmakokinetykę sitagliptyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Wpływ silnie działających inhibitorów CYP3A4 w przypadku zaburzenia czynności nerek nie był oceniany w badaniach klinicznych.

Badania transportu leku w warunkach *in vitro* wykazały, że sitagliptyna jest substratem dla glikoproteiny p oraz transportera anionów organicznych 3 (ang. OAT3). Transport sitagliptyny, w którym pośredniczy OAT3, hamowany był w warunkach *in vitro* przez probenecyd, chociaż ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji uznawane jest za niewielkie. Jednoczesne stosowanie inhibitorów OAT3 nie było oceniane w warunkach *in vivo*.

Cyklosporyna: Przeprowadzono badanie w celu określenia wpływu cyklosporyny, silnego inhibitora glikoproteiny p, na farmakokinetykę sitagliptyny. Jednoczesne podanie sitagliptyny w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 100 mg z cyklosporyną w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 600 mg zwiększało wartość AUC oraz C_{max} sitagliptyny odpowiednio o około 29% i 68%. Takich zmian farmakokinetyki sitagliptyny nie uznano za istotne klinicznie. Klirens nerkowy sitagliptyny nie uległ znaczącej zmianie. Z tego względu nie należy spodziewać się znaczących interakcji z innymi inhibitorami glikoproteiny p.

Wpływ sitagliptyny na inne produkty lecznicze

Digoksyna: Sitagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w osoczu krwi. W wyniku stosowania przez 10 dni digoksyny w dawce 0,25 mg jednocześnie z sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę osoczowe AUC dla digoksyny zwiększyło się przeciętnie o 11%, a osoczowe wartości C_{max} o 18%. Nie zaleca się dostosowywania dawki digoksyny. Jednak w przypadku jednoczesnego stosowania sitagliptyny i digoksyny należy monitorować pacjentów, u których istnieje ryzyko zatrucia digoksyną.

Dane z badań *in vitro* wskazują, że sitagliptyna nie hamuje ani nie indukuje izoenzymów CYP450. W badaniach klinicznych sitagliptyna nie powodowała znaczących zmian farmakokinetyki metforminy, gliburydu, symwastatyny, rozyglitazonu, warfaryny czy doustnych leków antykoncepcyjnych, wskazując na niewielką możliwość wchodzenia w interakcje z substratami CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i transporterem kationów organicznych (ang. OCT) w warunkach *in vivo*. Sitagliptyna w warunkach *in vivo* może być słabym inhibitorem glikoproteiny p.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania sitagliptyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ sitagliptyny na reprodukcję w przypadku stosowania dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Ograniczona ilość danych sugeruje, że stosowanie metforminy u kobiet w okresie ciąży nie zwiększa ryzyka wystąpienia wad wrodzonych. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania metforminy nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz również punkt 5.3).

Produktu leczniczego Janumet nie należy stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka pragnie zajść w ciążę lub w przypadku gdy zajdzie w ciążę, należy odstawić leczenie i jak najszybciej przejść na leczenie insuliną.

Karmienie piersią

Nie prowadzono badań na zwierzętach w okresie laktacji otrzymujących substancje czynne zawarte w tym produkcie leczniczym. W badaniach prowadzonych dla poszczególnych substancji czynnych stwierdzono, że zarówno sitagliptyna jak i metformina przenikają do mleka samic szczura w okresie laktacji. Metformina przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Nie wiadomo, czy sitagliptyna przenika do mleka ludzkiego. W związku z powyższym nie wolno stosować produktu leczniczego Janumet u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność u samców i samic zwierząt. Brak danych dotyczących wpływu sitagliptyny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Janumet nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, należy wziąć pod uwagę, że w przypadku stosowania sitagliptyny zgłaszano występowanie zawrotów głowy i senności.

Ponadto należy ostrzec pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania produktu leczniczego Janumet w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub z insuliną.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nie prowadzono badań klinicznych produktu leczniczego Janumet w tabletkach, jednak wykazano biorównoważność produktu leczniczego Janumet z podawaniem sitagliptyny jednocześnie

z metforminą (patrz punkt 5.2). Zgłaszano poważne działania niepożądane, w tym zapalenie trzustki i reakcje nadwrażliwości. Zgłaszano występowanie hipoglikemii w przypadku leczenia skojarzonego z pochodną sulfonylomocznika (13,8%) i insuliną (10,9%).

Sitagliptyna i metformina

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane podano poniżej zgodnie z MedDRA, według klasyfikacji układów i narządów oraz całkowitej częstości występowania (Tabela 1). Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Częstość występowania działań niepożądanych dla sitagliptyny i metforminy stosowanych w monoterapii w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
Zaburzenia układu immunologicznego	
reakcje nadwrażliwości, w tym odpowiedzi anafilaktyczne ^{*,†}	częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
hipoglikemia [†]	często
Zaburzenia układu nerwowego	
senność	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
śródmiażdżowa choroba płuc [*]	częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
biegunka	niezbyt często
nudności	często
wzdęcia	często
zaparcia	niezbyt często
ból w górnej części brzucha	niezbyt często
wymioty	często
ostre zapalenie trzustki ^{*,†,‡}	częstość nieznana
martwicze i krwotoczne zapalenie trzustki ze skutkiem śmiertelnym lub bez ^{*,†}	częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
świąd [*]	niezbyt często
obrzęk naczynioruchowy ^{*,†}	częstość nieznana
wysypka ^{*,†}	częstość nieznana
pokrzywka ^{*,†}	częstość nieznana
zapalenie naczyń skóry ^{*,†}	częstość nieznana
złuszczone choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona ^{*,†}	częstość nieznana
pemfigoid pęcherzowy [*]	częstość nieznana

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
bóle stawów*	częstość nieznana
bóle mięśni*	częstość nieznana
ból kończyn*	częstość nieznana
ból pleców*	częstość nieznana
artropatia*	częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
zaburzenia czynności nerek*	częstość nieznana
ostra niewydolność nerek*	częstość nieznana

*Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

†Patrz punkt 4.4.

* Patrz *Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS* poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Obserwowano większą częstość występowania niektórych działań niepożądanych przy stosowaniu sitagliptyny i metforminy w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi w porównaniu z badaniami sitagliptyny i metforminy stosowanych w monoterapii. Obejmowały one hipoglikemię (działanie niepożądane występowało bardzo często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną), zaparcia (często przy stosowaniu z pochodnymi sulfonilomocznika), obrzęki obwodowe (często przy stosowaniu z pioglitazonem) i ból głowy oraz suchość w ustach (niezbyt często przy stosowaniu z insuliną).

Sitagliptyna

W badaniach dotyczących porównania sitagliptyny stosowanej w monoterapii w dawce 100 mg raz na dobę do placebo, do odnotowanych działań niepożądanych leku należały: ból głowy, hipoglikemia, zaparcia oraz zawroty głowy.

U tych pacjentów działania niepożądane zgłaszane niezależnie od związku przyczynowego z produktem leczniczym występowały z częstością co najmniej 5%, w tym zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie błony śluzowej nosogardła. Ponadto, występowanie zapalenia kości i stawów oraz bólu kończyn zgłaszano niezbyt często (z częstością > 0,5% większą u pacjentów leczonych sitagliptyną niż w grupie kontrolnej).

Metformina

Objawy ze strony układu pokarmowego zgłaszano bardzo często w badaniach klinicznych metforminy i po wprowadzeniu metforminy do obrotu. Objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, występowały najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępowały samoistnie. Dodatkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem metforminy to: metaliczny posmak w ustach (często), kwasica mleczanowa, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, pokrzywka, rumień i świąd (bardzo rzadko). Długotrwałe leczenie metforminą wiązało się ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B12, co bardzo rzadko może prowadzić do istotnego klinicznie niedoboru witaminy B12 (np. niedokrwistość megaloblastyczna). Kategorie częstości występowania oparte są na informacjach zawartych w dostępnej w UE Charakterystyce Produktu Leczniczego dla metforminy.

Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS

Do badania TECOS (ang. TECOS, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*), oceniającego wpływ sitagliptyny na układ sercowo-naczyniowy włączono 7332 pacjentów leczonych sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) oraz 7339 pacjentów z populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem otrzymujących placebo. Obie metody leczenia stosowano jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA_{1c} i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. CV, *Cardiovascular*). Całkowita częstość występowania ciężkich

działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących sitagliptynę była podobna do tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo.

W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania stosowali insulinę i (lub) sulfonilomocznik, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną wynosiła 2,7% i 2,5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania nie stosowali insuliny i (lub) sulfonilomocznika, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną wynosiła 1,0% i 0,7% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania obiektywnie potwierdzonych przypadków zapalenia trzustki w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną wynosiła 0,3% i 0,2% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych osób i z grupą kontrolną sitagliptyna była podawana w pojedynczych dawkach wynoszących do 800 mg. W jednym badaniu z zastosowaniem sitagliptyny w dawce wynoszącej 800 mg obserwowano minimalne wydłużenie odstępu QTc, nieuznane za istotne klinicznie. Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania w badaniach klinicznych dawek większych niż 800 mg. W badaniach I fazy z zastosowaniem dawek wielokrotnych nie stwierdzono zależnych od dawki klinicznych działań niepożądanych podczas stosowania sitagliptyny w dawkach do 600 mg na dobę przez okres do 10 dni i 400 mg na dobę przez okres do 28 dni.

Znaczne przedawkowanie metforminy (lub współistniejące ryzyko kwasicy mleczanowej) może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej, która jest stanem zagrożenia życia i musi być leczona w szpitalu. Najskuteczniejszą metodą usunięcia mleczanów i metforminy jest hemodializa.

W badaniach klinicznych podczas hemodializy trwającej 3 do 4 godzin usunięto około 13,5% podanej dawki. W określonych stanach klinicznych można rozważyć zastosowanie przedłużonej hemodializy. Nie wiadomo, czy sitagliptynę można usunąć za pomocą dializy otrzewnowej.

W przypadku przedawkowania uzasadnione jest zastosowanie zwykłych środków wspomagających, np. usunięcie niewchłoniętego produktu leczniczego z przewodu pokarmowego, obserwacja kliniczna (w tym wykonanie elektrokardiogramu) oraz, jeśli zajdzie potrzeba, leczenie objawowe w warunkach szpitalnych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy. Złożone doustne leki hipoglikemizujące, kod ATC: A10BD07.

Janumet zawiera dwa leki przeciwcukrzycowe o komplementarnych mechanizmach działania, w celu zapewnienia lepszej kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: fosforan sitagliptyny, będący inhibitorem dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) oraz metforminy chlorowodorek, należący do leków z grupy biguanidów.

Sitagliptyna

Mechanizm działania

Fosforan sitagliptyny po podaniu doustnym jest aktywnym, silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2. Inhibitory DPP-4 są substancjami o działaniu wzmacniającym działanie inkretyn. Hamując enzym DPP-4, sitagliptyna zwiększa stężenia dwóch znanych czynnych inkretyn – glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i zależnego od glukozy polipeptydu insulinotropowego (GIP). Inkretyny stanowią część systemu endogennego uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki. GLP-1 obniża również wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki, prowadząc do zmniejszenia wytwarzania glukozy w wątrobie. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest niskie, nie następuje wzmocnienie uwalniania insuliny ani hamowanie wydzielania glukagonu. Sitagliptyna jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu DPP-4 i w stężeniach stosowanych terapeutycznie nie hamuje blisko spokrewnionych z nim enzymów DPP-8 lub DPP-9. Sitagliptyna ma inną strukturę chemiczną i działanie farmakologiczne niż analogi GLP-1, insulina, pochodna sulfonilomocznika lub meglitinidy, biguanidy, agoniści aktywowanych przez proliferatory peroksosomów receptorów gamma (PPAR γ), inhibitory alfa-glukozydazy i analogi amyliny.

W trwającym dwa dni badaniu z udziałem zdrowych osób sama sitagliptyna zwiększała stężenia aktywnej postaci GLP-1, natomiast sama metformina zwiększała w podobnym stopniu stężenia aktywnej postaci i całkowitego GLP-1. Jednoczesne podawanie sitagliptyny i metforminy wywiera addytywny wpływ na stężenie aktywnej postaci GLP-1. Sitagliptyna powodowała zwiększenie stężenia aktywnej postaci GIP, natomiast metformina nie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ogólnie, sitagliptyna poprawiała kontrolę glikemii, gdy była stosowana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.

W badaniach klinicznych monoterapia sitagliptyną polepszyła kontrolę glikemii, istotnie obniżając stężenia hemoglobiny A_{1c} (HbA_{1c}) oraz glukozy na czczo i po posiłku. Obniżenie stężenia glukozy w osoczu na czczo odnotowywano po upływie 3 tygodni, tj. w pierwszym punkcie czasowym, w którym dokonywano pomiaru stężenia glukozy na czczo. Obserwowana częstość przypadków hipoglikemii u pacjentów leczonych sitagliptyną była podobna, jak u pacjentów przyjmujących placebo. Podczas leczenia sitagliptyną nie miał miejsca przyrost masy ciała w porównaniu z poziomem wyjściowym. Zaobserwowano poprawę wartości markerów zastępczych czynności komórek beta, w tym wskaźników modelu oceny homeostazy HOMA- β , stosunku stężeń proinsuliny do insuliny oraz reaktywności komórek beta w teście tolerancji glukozy z częstym pobieraniem próbek.

Badania dotyczące stosowania sitagliptyny jednocześnie z metforminą

Trwające 24 tygodnie badanie kliniczne z grupą kontrolną placebo miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dodania sitagliptyny w dawce 100 mg, raz na dobę, do już trwającego leczenia metforminą. Dodanie sitagliptyny wiązało się z istotną poprawą parametrów glikemii w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Zmiana masy ciała w porównaniu z poziomem wyjściowym u pacjentów leczonych sitagliptyną była podobna, jak u pacjentów otrzymujących placebo. W omawianym badaniu częstość przypadków hipoglikemii zgłaszanych u pacjentów leczonych sitagliptyną była podobna, jak u pacjentów otrzymujących placebo.

W trwającym 24 tygodnie badaniu czynnikowym z grupą kontrolną placebo dotyczącym leczenia początkowego, stosowanie sitagliptyny w dawce 50 mg, dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą (500 mg lub 1000 mg, dwa razy na dobę) wiązało się z istotną poprawą parametrów glikemii w porównaniu z monoterapią każdym z tych leków. Zmniejszenie masy ciała u pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą było podobne do obserwowanego u pacjentów leczonych jedynie metforminą lub przyjmujących placebo; nie stwierdzono zmiany masy ciała w porównaniu z poziomem wyjściowym u pacjentów leczonych jedynie sitagliptyną. Częstość występowania hipoglikemii była zbliżona we wszystkich grupach leczonych.

Badanie dotyczące stosowania sitagliptyny jednocześnie z metforminą i pochodną sulfonilomocznika
Trwające 24 tygodnie badanie z grupą kontrolną placebo miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sitagliptyny (100 mg, raz na dobę) dodanej do schematu leczenia glimepirydem (w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą). Dodanie sitagliptyny do glimepirydu i metforminy wiązało się z istotną poprawą parametrów glikemii. U pacjentów leczonych sitagliptyną stwierdzono umiarkowany przyrost masy ciała (+1,1 kg) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo.

Badanie dotyczące stosowania sitagliptyny jednocześnie z metforminą i agonistą receptora PPAR γ
Trwające 26 tygodni badanie z grupą kontrolną placebo miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sitagliptyny (100 mg raz na dobę) dodanej do terapii skojarzonej pioglitazonem i metforminą. Dodanie sitagliptyny do pioglitazonu i metforminy wiązało się z istotną poprawą parametrów glikemii. Zmiana masy ciała w stosunku do poziomu wyjściowego była zbliżona u pacjentów leczonych sitagliptyną i przyjmujących placebo. Częstość występowania hipoglikemii była zbliżona u pacjentów leczonych sitagliptyną i przyjmujących placebo.

Badanie dotyczące stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i insuliną
Trwające 24 tygodnie badanie z grupą kontrolną placebo miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dodania sitagliptyny (100 mg raz na dobę) do leczenia insuliną (w stabilnej dawce przez przynajmniej 10 tygodni) z metforminą lub bez (przynajmniej 1500 mg). U pacjentów przyjmujących gotową mieszkankę insulinową średnia dawka dobową wynosiła 70,9 jednostek insuliny/dobę. U pacjentów przyjmujących mieszkankę insulinową nieprzygotowaną (o pośrednim lub przedłużonym czasie działania) średnia dawka dobową wynosiła 44,3 jednostki insuliny/dobę. W Tabeli 2 przedstawiono dane 73% pacjentów, którzy przyjmowali metforminę. Dodanie sitagliptyny do insuliny spowodowało znaczącą poprawę parametrów glikemii. W żadnej z grup nie zaobserwowano znaczącej zmiany masy ciała w porównaniu z poziomem wyjściowym.

Tabela 2: Wyniki HbA_{1c} uzyskane w kontrolowanych placebo badaniach dotyczących leczenia sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą*

Badanie	Średnia początkowa wartość HbA_{1c} (%)	Średnia zmiana HbA_{1c} (%) w stosunku do wartości początkowych	Korygowana dla placebo średnia zmiana HbA_{1c} (%) (95% CI)
Sitagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia metforminą (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8; -0,5)
Sitagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia glimepiryd + metformina (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1; -0,7)
Sitagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia pioglitazon + metformina [†] (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0; -0,5)
Sitagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia insulina + metformina (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7; -0,4)

Badanie	Średnia początkowa wartość HbA_{1c} (%)	Średnia zmiana HbA_{1c} (%) w stosunku do wartości początkowych	Korygowana dla placebo średnia zmiana HbA_{1c} (%) (95% CI)
Leczenie początkowe (dwa razy na dobę) : Sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8; -1,3)
Leczenie początkowe (dwa razy na dobę) : Sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3; -1,8)

* Wszyscy pacjenci leczonej populacji (analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem).

[†] Średnia najmniejszych kwadratów skorygowana dla stanu poprzedniego leczenia przeciwcukrzycowego i wartości początkowej.

[‡] p<0,001 w porównaniu do placebo lub placebo + leczenie skojarzone.

^{||} HbA_{1c} (%) w 24. Tygodniu

[†] HbA_{1c} (%) w 26. Tygodniu

[§] Średnia najmniejszych kwadratów, skorygowana względem stosowania insuliny w trakcie Wizyty 1. (gotowa mieszanka insulinowa wobec insuliny niemieszanej [o pośrednim lub przedłużonym czasie działania]) oraz względem wartości początkowej.

W trwającym 52 tygodnie badaniu porównującym skuteczność działania i bezpieczeństwo stosowania jako leku dodatkowego sitagliptyny w dawce 100 mg raz na dobę lub glipizydu (pochodna sulfonilomocznika) u pacjentów, u których kontrola glikemii w przypadku stosowania metforminy w monoterapii była niewystarczająca, sitagliptyna wykazywała podobne działanie do glipizydu w zakresie zmniejszania wartości HbA_{1c} (średnia zmiana w porównaniu z poziomem wyjściowym -0,7% w tygodniu 52., przy wyjściowym poziomie HbA_{1c} wynoszącym w obu grupach około 7,5%). Średnia dawka glipizydu stosowana w grupie porównawczej wynosiła 10 mg na dobę, z czego około 40% pacjentów wymagających dawki glipizydu wynoszącej ≤ 5 mg/dobę przez cały czas trwania badania. Niemniej jednak, więcej pacjentów przerwało leczenie z powodu braku skuteczności w grupie otrzymującej sitagliptynę niż w grupie przyjmującej glipizyd. U pacjentów leczonych sitagliptyną stwierdzono istotne średnie zmniejszenie masy ciała (-1,5 kg) względem wartości wyjściowych w porównaniu z istotnym zwiększeniem masy ciała u pacjentów otrzymujących glipizyd (+1,1 kg). W badaniu tym stosunek proinsuliny do insuliny, który jest markerem skuteczności syntezy i uwalniania insuliny, był korzystniejszy w przypadku podawania sitagliptyny i mniej korzystny w przypadku leczenia glipizydem. Częstość występowania hipoglikemii w grupie otrzymującej sitagliptynę (4,9%) była znacząco mniejsza niż w grupie stosującej glipizyd (32,0%).

Trwające 24 tygodnie badanie z grupą kontrolną placebo, w którym uczestniczyło 660 pacjentów, zaprojektowano w celu oceny efektu oszczędzania insuliny oraz bezpieczeństwa stosowania sitagliptyny (w dawce 100 mg raz na dobę) jako uzupełnienia terapii insuliną glarginę wraz z metforminą (w dawce co najmniej 1500 mg) lub bez metforminy podczas intensyfikacji insulinoterapii. U pacjentów przyjmujących metforminę wartość wyjściowa HbA_{1c} wynosiła 8,70%, a dawka wyjściowa insuliny wynosiła 37 j.m./dobę. Pacjentów poinstruowano, aby zwiększali dawkę insuliny glarginę na podstawie wyniku oznaczenia poziomu glukozy na czczo z użyciem próbki krwi z opuszki palca. Wśród pacjentów przyjmujących metforminę, w 24. tygodniu, dobową dawkę insuliny wzrosła o 19 j.m./dobę u pacjentów leczonych sitagliptyną, a u pacjentów otrzymujących placebo – o 24 j.m./dobę. Wartość HbA_{1c} u pacjentów przyjmujących sitagliptynę, metforminę i insulinę uległa zmniejszeniu o -1,35% w porównaniu do -0,90% w przypadku pacjentów przyjmujących placebo, metforminę i insulinę (różnica -0,45% [95% CI: -0,62; -0,29]). Częstość występowania hipoglikemii wynosiła 24,9% u pacjentów leczonych sitagliptyną, metforminą i insuliną oraz 37,8% u pacjentów przyjmujących placebo, metforminę i insulinę. Różnica wynikała głównie z większego odsetka pacjentów w grupie placebo, u których hipoglikemia wystąpiła 3 razy lub częściej (9,1% w stosunku do 19,8%). Nie stwierdzono różnicy w częstości występowania ciężkiej hipoglikemii.

Metformina

Mechanizm działania

Metformina jest biguanidem o właściwościach przeciwcukrzycowych, który zmniejsza stężenia glukozy w osoczu, na czczo i po posiłku. Metformina nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

Metformina może działać w trzech mechanizmach:

- zmniejszając wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- umiarkowanie zwiększając wrażliwość na insulinę w tkance mięśniowej, co poprawia obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie;
- opóźniając wchłanianie glukozy w jelitach.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu, działając na syntazę glikogenową. Metformina zwiększa zdolności transportowe określonych rodzajów transporterów glukozy w błonie komórkowej (GLUT-1 i GLUT-4).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina korzystnie wpływa na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz trójglicerydów.

W prospektywnym badaniu z randomizacją (UKPDS) stwierdzono długotrwałe korzyści intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą, po nieskutecznym leczeniu samą dietą, wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka powikłań związanych z cukrzycą w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjentolat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń /1000 pacjentolat), $p=0,0023$, oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup pacjentów leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń /1000 pacjentolat), $p=0,0034$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń /1000 pacjentolat, sama dieta 12,7 zdarzeń /1000 pacjentolat, $p=0,017$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności ogólnej: metformina 13,5 zdarzeń /1000 pacjentolat w porównaniu z samą dietą: 20,6 zdarzeń /1000 pacjentolat, ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup pacjentów leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń /1000 pacjentolat ($p=0,021$);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń /1000 pacjentolat, sama dieta 18 zdarzeń /1000 pacjentolat, ($p=0,01$).

Badanie TECOS było randomizowanym badaniem z udziałem 14 671 pacjentów w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem z wartością HbA_{1c} wynoszącą $\geq 6,5$ do $8,0\%$ i rozpoznaną chorobą CV, którzy otrzymywali sitagliptynę (7332) w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa $eGFR$ wynosiła ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) lub placebo (7339) jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA_{1c} i czynników ryzyka CV. Pacjentów, u których wartość $eGFR$ wynosiła < 30 ml/min/1,73 m² nie włączono do badania. Populacja badania liczyła 2004 pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz 3324 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²).

W trakcie badania całkowita średnia szacunkowa (ang. SD) różnica wartości HbA_{1c} w grupach leczonych sitagliptyną i otrzymujących placebo wynosiła 0,29% (0,01), 95%CI (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

Pierwszorzędowym sercowo-naczyniowym punktem końcowym była składowa pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub niestabilnej duszniczy bolesnej wymagającej hospitalizacji. Do drugorzędowych sercowo-naczyniowych punktów końcowych włączono pierwsze

wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udaru mózgu niezakończony zgonem; pierwsze wystąpienie poszczególnych składowych pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego; zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz zastoinową niewydolność serca wymagającą hospitalizacji.

Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3 lata, sitagliptyna podawana jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem nie powodowała zwiększenia ryzyka poważnych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych lub ryzyka niewydolności serca wymagającej hospitalizacji w porównaniu z zazwyczaj stosowanym leczeniem bez sitagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 (Tabela 3).

Tabela 3: Wskaźniki występowania złożonych zdarzeń sercowo-naczyniowych i głównych zdarzeń drugorzędowych

	Sitagliptyna 100 mg		Placebo		Współczynnik ryzyka (95% CI)	wartość-p [†]
	N (%)	Wskaźnik częstości występowania na 100 pacjentolat*	N (%)	Wskaźnik częstości występowania na 100 pacjentolat*		
Analiza w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem						
Liczba pacjentów	7332		7339			
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub niestabilna dusznic bolesna wymagająca hospitalizacji)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
Drugorzędowy złożony punkt końcowy (Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
Zdarzenie drugorzędowe						
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Zawał mięśnia sercowego (zakończony zgonem i niezakończony zgonem)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Udar mózgu (zakończony zgonem i niezakończony zgonem)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Zgon niezależnie od przyczyny	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

^{*} Współczynnik częstości występowania na 100 pacjentolat oblicza się za pomocą następującego wzoru: $100 \times (\text{całkowita liczba pacjentów, u których w analizowanym okresie ekspozycji wystąpiło} \geq 1 \text{ zdarzenie na całkowitą liczbę pacjentolat obserwacji})$.

[†] Wg stratyfikowanego modelu Coxa na podstawie regionu. Dla złożonych punktów końcowych wartości-p odpowiadają testowi równoważności, który ma wykazać, że współczynnik ryzyka wynosi mniej niż 1,3. Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych wartości-p odpowiadają testowi różnic we współczynnikach ryzyka.

[‡] Analizę hospitalizacji ze względu na niewydolność serca dostosowano do niewydolności serca w wywiadzie w chwili rozpoczęcia badania.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Janumet we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Janumet

W badaniu biorównoważności prowadzonym z udziałem osób zdrowych wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/chlorowodorek metforminy) jest biologicznie równoważne równoczesnemu podawaniu fosforanu sitagliptyny i chlorowodoru metforminy w postaci oddzielnych tabletek.

Poniżej znajduje się opis właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład produktu leczniczego Janumet.

Sitagliptyna

Wchłanianie

Po podaniu doustnie dawki wynoszącej 100 mg osobom zdrowym sitagliptyna była szybko wchłaniana, a jej stężenie w osoczu krwi osiągało maksymalne wartości (mediana T_{max}) w ciągu 1 do 4 godzin po podaniu, średnie osoczowe AUC dla sitagliptyny wynosiło $8,52 \mu M \cdot h$, a C_{max} wynosiło 950 nM. Bezwzględna biodostępność sitagliptyny wynosi około 87%. Ponieważ przyjmowanie sitagliptyny podczas posiłku bogatego w tłuszcze nie wpływało na farmakokinetykę, sitagliptyna może być podawana z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

Osoczowe AUC dla sitagliptyny zwiększało się w sposób proporcjonalny do dawki leku. W przypadku C_{max} i C_{24h} nie określono proporcjonalności względem dawki leku (wzrost C_{max} był większy niż zależny od dawki, a wzrost C_{24h} mniejszy niż zależny od dawki).

Dystrybucja

Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej wynoszącej 100 mg sitagliptyny osobom zdrowym średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi około 198 litrów. Frakcja sitagliptyny związana w sposób odwracalny z białkami osocza jest mała (38%).

Metabolizm

Sitagliptyna jest w przeważającej mierze eliminowana z moczem w postaci niezmienionej, a metabolizm leku ma drugorzędne znaczenie. Około 79% sitagliptyny wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej.

Po podaniu doustnym [^{14}C]sitagliptyny około 16% dawki radioaktywnej wydalone było w postaci metabolitów sitagliptyny. Wykryto sześć metabolitów w stężeniach śladowych i można spodziewać się, że nie odpowiadają one za działanie sitagliptyny hamujące aktywność DPP-4 w osoczu krwi. Wyniki badań *in vitro* wskazują na to, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczony metabolizm sitagliptyny jest CYP3A4 przy współdziale CYP2C8.

Dane z badań *in vitro* wykazały, że sitagliptyna nie jest inhibitorem izoenzymów CYP: CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 czy 2B6 i nie indukuje CYP3A4 i CYP1A2.

Eliminacja

Po podaniu doustnym [^{14}C]sitagliptyny osobom zdrowym około 100% podanej dawki radioaktywnej eliminowane było z kałem (13%) lub moczem (87%) w okresie jednego tygodnia od podania. Rzeczywisty końcowy okres półtrwania $t_{1/2}$ po podaniu doustnym 100 mg sitagliptyny wynosił około 12,4 godziny. Sitagliptyna jedynie w minimalnym stopniu ulega kumulacji po podaniu w dawkach wielokrotnych. Klirens nerkowy wynosił około 350 ml/min.

Eliminacja sitagliptyny następuje głównie w wyniku wydalania przez nerki z udziałem aktywnego wydzielania kanalikowego. Sitagliptyna jest substratem dla ludzkiego transportera anionów organicznych-3 (hOAT-3), który może uczestniczyć w eliminacji sitagliptyny przez nerki. Znaczenie kliniczne hOAT-3 w transporcie sitagliptyny nie zostało ustalone. Sitagliptyna jest także substratem dla glikoproteiny p, która także może pośredniczyć w eliminacji sitagliptyny przez nerki. Jednak cyklosporyna, inhibitor glikoproteiny p, nie zmniejsza klirensu nerkowego sitagliptyny. Sitagliptyna nie jest substratem dla transporterów OCT2, OAT1 czy PEPT1/2. W warunkach *in vitro* sitagliptyna nie hamuje transportu, w którym pośredniczy OAT3 ($IC_{50}=160\ \mu M$) lub glikoproteina p (do $250\ \mu M$), w istotnych terapeutycznie stężeniach w osoczu. W badaniu klinicznym sitagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w osoczu krwi, co wskazuje na to, że może być słabym inhibitorem glikoproteiny p.

Charakterystyka leku u pacjentów

U osób zdrowych i u pacjentów z cukrzycą typu 2 farmakokinetyka sitagliptyny była na ogół podobna.

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie otwarte z użyciem dawki jednorazowej w celu oceny farmakokinetyki zmniejszonej dawki sitagliptyny (50 mg) u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu w porównaniu z grupą kontrolną złożoną ze zdrowych osób. Do badania włączono pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaklasyfikowanymi na podstawie klirensu kreatyniny jako łagodne (50 do $< 80\text{ ml/min}$), umiarkowane (30 do $< 50\text{ ml/min}$) i ciężkie ($< 30\text{ ml/min}$), a także pacjentów poddawanych hemodializie ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD).

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie stwierdzono znaczącego klinicznie zwiększenia stężenia sitagliptyny w osoczu krwi w porównaniu z grupą kontrolną złożoną ze zdrowych osób. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano w przybliżeniu 2-krotne zwiększenie osoczowego AUC sitagliptyny, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów poddawanych hemodializie ze schyłkową niewydolnością nerek obserwowano około 4-krotne zwiększenie w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób. Sitagliptyna usuwana była w stopniu umiarkowanym za pomocą hemodializy (13,5% w ciągu 3 do 4 godzin hemodializy, począwszy od 4. godziny po podaniu dawki).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego (≤ 9 punktów wg skali Child-Pugha) nie jest wymagane dostosowywanie dawki sitagliptyny. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (> 9 punktów wg skali Child-Pugha). Jednak ze względu na to, że sitagliptyna jest eliminowana głównie przez nerki, nie należy się spodziewać, aby ciężkie zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę sitagliptyny.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki ze względu na wiek. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki w populacji przeprowadzonej z wykorzystaniem danych uzyskanych w fazie I i w fazie II badań stwierdzono, że wiek pacjenta nie miał istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę sitagliptyny. U osób w podeszłym wieku (65 do 80 lat) stężenie sitagliptyny w osoczu krwi było o około 19% wyższe niż u osób młodszych.

Dzieci

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sitagliptyny u dzieci.

Inne charakterystyczne grupy pacjentów

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki ze względu na płeć, rasę lub wskaźnik masy ciała (BMI). Na podstawie łącznej analizy danych dotyczących farmakokinetyki uzyskanych w fazie I oraz analizy danych dotyczących farmakokinetyki w populacji w fazie I i w fazie II badań stwierdzono, że cechy te nie mają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę sitagliptyny.

Metformina

Wchłanianie

Po przyjęciu doustnej dawki metforminy, T_{max} zostaje osiągnięty w czasie 2,5 h. Bezwzględna biodostępność tabletki zawierającej 500 mg metforminy wynosi u zdrowych osób około 50-60%. Po przyjęciu dawki doustnej niewchłonięta część dawki odzyskana z kału stanowiła 20-30% dawki podanej.

Wchłanianie metforminy po podaniu doustnym jest wysycalne i niepełne. Przypuszcza się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa. W przypadku stosowania zwykle zalecanych dawek i schematów podawania metforminy, stężenia w stanie stacjonarnym w osoczu są osiągane po upływie 24 do 48 godzin po podaniu dawki i na ogół nie przekraczają 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu (C_{max}) nie przekraczało 5 µg/ml, nawet po zastosowaniu maksymalnych dawek.

Przyjmowanie pokarmów zmniejsza stopień wchłaniania metforminy i powoduje jego niewielkie opóźnienie. Po podaniu dawki 850 mg obserwowano szczytowe stężenia w osoczu niższe o 40%, 25% zmniejszenie wartości AUC oraz wydłużenie czasu do osiągnięcia stężenia szczytowego o 35 minut. Znaczenie kliniczne obserwowanego spadku wartości pozostaje nieznane.

Dystrybucja

Metformina w nieznacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie metforminy we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone są prawdopodobnie drugim kompartmentem dystrybucji metforminy. Średnia objętość dystrybucji V_d wynosiła 63 – 276 L.

Metabolizm

Metformina jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej. Nie stwierdzono występowania metabolitów metforminy u ludzi.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy wynosi > 400 ml/min, co wskazuje na jej wydalanie w drodze przesączania kłębkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 h. W przypadku upośledzenia czynności nerek następuje zmniejszenie klirensu nerkowego proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, przez co okres półtrwania eliminacji ulega wydłużeniu, co z kolei prowadzi do zwiększenia stężeń metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z wykorzystaniem produktu leczniczego Janumet.

W trwających 16 tygodni badaniach, w których psy leczone były albo wyłącznie metforminą, albo metforminą w skojarzeniu z sitagliptyną, nie obserwowano dodatkowego działania toksycznego w terapii skojarzonej. W omawianych badaniach obserwowano NOEL przy narażeniu na sitagliptynę przekraczającym około 6 razy poziom narażenia człowieka oraz przy narażeniu na metforminę przekraczającym około 2,5 razy poziom narażenia człowieka.

Poniższe dane przedstawiają obserwacje pochodzące z badań wykonywanych oddzielnie dla sitagliptyny lub metforminy.

Sitagliptyna

U gryzoni obserwowano toksyczne działanie sitagliptyny na wątrobę i nerki przy narażeniu organizmu przekraczającym 58 razy poziom narażenia człowieka, natomiast w przypadku narażenia 19 razy większym niż narażenie człowieka, nie obserwowano żadnego wpływu. Przy narażeniu przekraczającym 67 razy narażenie w warunkach klinicznych, obserwowano nieprawidłowości siekaczy u szczurów; w trwającym 14 tygodni badaniu u szczurów nie stwierdzono żadnego wpływu na zęby przy narażeniu 58-krotnym. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane. U psów przy

narażeniu około 23 razy przekraczającym narażenie w warunkach klinicznych obserwowano przemijające, związane z leczeniem objawy fizyczne. Niektóre z nich, takie jak oddychanie z otwartym pyskiem, ślinienie się, pieniste wymioty, ataksja, drżenie, ograniczenie aktywności i (lub) zgarbiona postawa wskazywały na toksyczne uszkodzenie nerwów. Ponadto, w badaniach histologicznych obserwowano także zwyrodnienie mięśni szkieletowych w stopniu nieznacznym lub niewielkim w przypadku dawek powodujących narażenie ustrojowe na poziomie przekraczającym około 23 razy narażenie człowieka. Nie stwierdzono żadnego wpływu na te parametry podczas narażenia 6-krotnie przekraczającego narażenie w warunkach klinicznych.

W badaniach przedklinicznych nie wykazano genotoksyczności sitagliptyny. Sitagliptyna nie miała działania rakotwórczego u myszy. U szczurów stwierdzono zwiększenie częstości występowania gruczolaków i raków wątroby podczas narażenia ustrojowego przekraczającego 58 razy narażenie człowieka. Ponieważ wykazano korelację działania hepatotoksycznego z wywoływaniem nowotworów wątroby u szczurów, zwiększona częstość występowania guzów wątroby była prawdopodobnie zjawiskiem wtórnym do przewlekłego działania hepatotoksycznego przy stosowaniu dużych dawek. Ze względu na szeroki margines bezpieczeństwa (poziom, na którym lek nie wywiera wpływu stanowi w tym przypadku dziesiętnastokrotność narażenia w warunkach klinicznych) obserwowane zmiany nowotworowe nie są uznawane za znaczące w odniesieniu do ludzi.

Nie obserwowano związanego z leczeniem niepożądanego wpływu na płodność u samic i samców szczurów w przypadku podawania sitagliptyny przed i podczas parzenia się.

W badaniu dotyczącym rozwoju przed-/pourodzeniowego szczurów, sitagliptyna nie wywierała żadnych działań niepożądanych.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję wykazano niewielkie, związane z leczeniem, zwiększenie częstości występowania zniekształceń żeber u płodów szczurów (brak, niedorozwój i falistość żeber) przy narażeniu organizmu większym niż 29-krotne narażenie człowieka. U królików obserwowano toksyczny wpływ na matkę, przy narażeniu większym niż 29-krotne narażenie człowieka. Ze względu na szeroki margines bezpieczeństwa, powyższe obserwacje nie wskazują na istotne zagrożenie rozrodczości u ludzi. Sitagliptyna przenika w znacznej ilości do mleka karmiących samic szczurów (wskaźnik mleko/osocze wynosi 4:1).

Metformina

Dane przedkliniczne dla metforminy, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

celuloza mikrokrystaliczna (E460)
powidon K29/32 (E1201)
sodu laurylosiarczan
sodu fumaran stearylowy

Otoczka

poli(alkohol winylowy)
makrogol 3350
talk (E553b)
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek czerwony (E172)
żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry (PVC/PE/PVDC i aluminium).

Opakowania po 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 tabletek powlekanych, opakowanie złożone zawierające 196 (2 opakowania po 98) i 168 (2 opakowania po 84) tabletek powlekanych.

Opakowanie 50 x 1 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach jednostkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/455/008
EU/1/08/455/009
EU/1/08/455/010
EU/1/08/455/011
EU/1/08/455/012
EU/1/08/455/013
EU/1/08/455/014
EU/1/08/455/016
EU/1/08/455/018
EU/1/08/455/021
EU/1/08/455/022

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Wielka Brytania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust.7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Janumet 50 mg/850 mg tabletki powlekane
sitagliptyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera sitagliptyny fosforan jednowodny, co odpowiada 50 mg sitagliptyny oraz 850 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych

28 tabletek powlekanych

56 tabletek powlekanych

60 tabletek powlekanych

112 tabletek powlekanych

168 tabletek powlekanych

180 tabletek powlekanych

196 tabletek powlekanych

50 x 1 tabletek powlekanych

Opakowanie złożone zawierające 196 (2 opakowania po 98) tabletek powlekanych

Opakowanie złożone zawierające 168 (2 opakowania po 84) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/455/001 14 tabletek powlekanych
EU/1/08/455/002 28 tabletek powlekanych
EU/1/08/455/003 56 tabletek powlekanych
EU/1/08/455/019 60 tabletek powlekanych
EU/1/08/455/004 112 tabletek powlekanych
EU/1/08/455/005 168 tabletek powlekanych
EU/1/08/455/020 180 tabletek powlekanych
EU/1/08/455/006 196 tabletek powlekanych
EU/1/08/455/007 50 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/08/455/015 196 (2 x 98) tabletek powlekanych
EU/1/08/455/017 168 (2 x 84) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

janumet
50 mg
850 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON POŚREDNI dla opakowania złożonego (2 opakowania) - bez niebieskiej ramki
50 mg/850 mg tabletki powlekane

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Janumet 50 mg/850 mg tabletki powlekane
sitagliptyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera sitagliptyny fosforan jednowodny, co odpowiada 50 mg sitagliptyny oraz 850 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

98 tabletek powlekanych. Element opakowania złożonego, nie może być sprzedawany oddzielnie.
84 tabletki powlekane. Element opakowania złożonego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/455/015
EU/1/08/455/017

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Janumet 50 mg/850 mg tabletki
sitagliptyna/metforminy HCl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Janumet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane
sitagliptyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera sitagliptyny fosforan jednowodny, co odpowiada 50 mg sitagliptyny oraz 1000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych

28 tabletek powlekanych

56 tabletek powlekanych

60 tabletek powlekanych

112 tabletek powlekanych

168 tabletek powlekanych

180 tabletek powlekanych

196 tabletek powlekanych

50 x 1 tabletek powlekanych

Opakowanie złożone zawierające 196 (2 opakowania po 98) tabletek powlekanych

Opakowanie złożone zawierające 168 (2 opakowania po 84) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/455/008 14 tabletek powlekanych
EU/1/08/455/009 28 tabletek powlekanych
EU/1/08/455/010 56 tabletek powlekanych
EU/1/08/455/021 60 tabletek powlekanych
EU/1/08/455/011 112 tabletek powlekanych
EU/1/08/455/012 168 tabletek powlekanych
EU/1/08/455/022 180 tabletek powlekanych
EU/1/08/455/013 196 tabletek powlekanych
EU/1/08/455/014 50 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/08/455/016 196 (2 x 98) tabletek powlekanych
EU/1/08/455/018 168 (2 x 84) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

janumet
50 mg
1000 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON POŚREDNI dla opakowania złożonego (2 opakowania) - bez niebieskiej ramki
50 mg/1000 mg tabletki powlekane

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Janumet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane
sitagliptyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera sitagliptyny fosforan jednowodny, co odpowiada 50 mg sitagliptyny oraz 1000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

98 tabletek powlekanych. Element opakowania złożonego, nie może być sprzedawany oddzielnie.
84 tabletki powlekane. Element opakowania złożonego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/455/016
EU/1/08/455/018

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Janumet 50 mg/1000 mg tabletki
sitagliptyna/metforminy HCl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE