

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Janumet 50 mg/850 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur rose portant l'inscription « 515 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Chez les patients adultes diabétiques de type 2, Janumet est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine.
- en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- en trithérapie avec un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxysomes gamma (PPAR γ) (thiazolidinedione) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de l'agoniste des récepteurs PPAR γ ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- en addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie du traitement antihyperglycémiant par Janumet doit être adaptée au patient en fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance, sans dépasser la dose maximale quotidienne recommandée de 100 mg de sitagliptine.

Patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie à la dose maximale tolérée

Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie, la dose initiale habituelle doit être : sitagliptine à raison de 50 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) plus metformine à la posologie déjà prise par le patient.

Patients déjà traités par la sitagliptine et la metformine en association (substitution)

Chez les patients qui prenaient la sitagliptine et la metformine sous forme de comprimés séparés, le traitement par Janumet doit être instauré aux doses de sitagliptine et de metformine déjà prises par le patient.

Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine/sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées

La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise. Lorsque Janumet est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine et agoniste des récepteurs PPAR γ aux doses maximales tolérées

La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient.

Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie insuline et metformine à la dose maximale tolérée

La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient. Lorsque Janumet est utilisé en association à l'insuline, une réduction de la posologie de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Pour permettre les différentes posologies de metformine, Janumet est disponible aux dosages de 50 mg de sitagliptine et 850 mg ou 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Tous les patients doivent poursuivre le régime alimentaire qui leur a été recommandé, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] \geq 60 mL/min). Janumet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Janumet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Sujets âgés

La metformine et la sitagliptine étant éliminées par voie urinaire, Janumet doit être administré avec prudence chez les patients âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les sujets âgés (voir rubriques 4.3 et 4.4). Il convient d'être prudent chez les patients âgés de plus de 75 ans ; en effet, les données relatives à la sécurité d'emploi de la sitagliptine sont limitées chez ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Janumet chez les enfants et adolescents de la naissance à moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Janumet doit être pris deux fois par jour au cours des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine.

4.3 Contre-indications

Janumet est contre-indiqué chez les patients avec :

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubriques 4.4 et 4.8) ;
- acidocétose diabétique, précoma diabétique ;
- insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min) (voir rubrique 4.4) ;
- affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que :
 - déshydratation,
 - infection grave,
 - choc,
 - administration intravasculaire de produits de contraste iodés (voir rubrique 4.4) ;
- maladies aiguës ou chroniques pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telles que :
 - insuffisance cardiaque ou respiratoire,
 - infarctus du myocarde récent,
 - choc ;
- insuffisance hépatique ;
- intoxication éthylique aiguë, alcoolisme ;
- allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

Janumet ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 et ne doit absolument pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Pancréatite aiguë

L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de survenue de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. Une résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la sitagliptine (avec ou sans traitement d'appoint) mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été rapportés. En cas de suspicion de pancréatite, Janumet ainsi que les autres médicaments potentiellement responsables doivent être arrêtés ; si la pancréatite aiguë est confirmée, Janumet ne doit pas être réintroduit. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique très rare mais grave (mortalité élevée en l'absence d'un traitement rapide) qui peut survenir en cas d'accumulation de la metformine. Les cas d'acidose lactique rapportés chez les patients traités par la metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques présentant une insuffisance rénale significative. L'incidence d'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels que diabète mal équilibré, cétose, jeûne prolongé, consommation excessive d'alcool, insuffisance hépatique et toute affection associée à une hypoxie.

Diagnostic

L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactatémie supérieure à 5 mmol/L et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, le traitement doit être arrêté et le patient doit être hospitalisé d'urgence (voir rubrique 4.9).

Fonction rénale

La metformine et la sitagliptine sont éliminées essentiellement par voie urinaire. Le risque d'acidose lactique liée à la metformine augmentant avec le degré d'altération de la fonction rénale, la créatininémie doit donc être contrôlée régulièrement :

- au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale,
- au moins deux à quatre fois par an chez les patients ayant une créatininémie supérieure ou égale à la limite supérieure de la normale, et chez les patients âgés.

La diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique chez le sujet âgé. Une prudence particulière s'impose lorsque la fonction rénale est susceptible d'être altérée, par exemple lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique ou en début de traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Hypoglycémie

Il existe un risque d'hypoglycémie en cas de co-administration de Janumet avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline. Une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut donc s'avérer nécessaire.

Réactions d'hypersensibilité

Depuis la commercialisation, il a été rapporté, chez des patients traités par la sitagliptine, des cas graves de réactions d'hypersensibilité. Ces réactions incluent anaphylaxie, angio-œdème et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson. Ces réactions sont apparues dans les 3 premiers mois après l'initiation du traitement par la sitagliptine, certains cas apparaissant après la première prise. Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, Janumet doit être arrêté, les autres causes éventuelles doivent être évaluées, et un autre traitement pour le diabète doit être instauré (voir rubrique 4.8).

Interventions chirurgicales

Janumet contenant du chlorhydrate de metformine, le traitement doit être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, spinale ou épidurale. Le traitement ne sera habituellement repris que 48 heures au moins après l'intervention, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale.

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale, qui a été associée à une acidose lactique chez des patients traités par la metformine. Le traitement doit donc être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale (voir rubrique 4.5).

Modification de l'état clinique chez les patients dont le diabète de type 2 était préalablement équilibré

Si un patient diabétique de type 2, bien contrôlé par Janumet, développe des anomalies biologiques ou un syndrome clinique (notamment un tableau clinique vague et mal défini), il convient de rechercher immédiatement des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. Les explorations doivent inclure les électrolytes sériques et les corps cétoniques, la glycémie et, si la clinique le justifie, le pH sanguin, les taux de lactates et de pyruvates et la concentration de metformine. En cas de survenue d'une forme quelconque d'acidose, le traitement doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en place.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pharmacocinétique de la sitagliptine ou de la metformine après co-administration de doses répétées (sitagliptine, 50 mg deux fois par jour - metformine, 1 000 mg deux fois par jour) chez des patients diabétiques de type 2.

Les interactions pharmacocinétiques de Janumet avec d'autres médicaments n'ont pas été étudiées ; ces études ont toutefois été menées avec chacune des substances actives, la sitagliptine et la metformine.

Le risque d'acidose lactique est majoré en cas d'intoxication éthylique aiguë (notamment en cas de jeûne, de dénutrition ou d'insuffisance hépatique) en raison de la présence de metformine, une des substances actives de Janumet (voir rubrique 4.4). La consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée (voir rubrique 4.3).

Les médicaments cationiques, éliminés par sécrétion tubulaire rénale (par exemple la cimétidine), peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition pour les systèmes de transport tubulaire rénal communs. Une étude menée chez sept volontaires sains a montré que la cimétidine, administrée à raison de 400 mg deux fois par jour, augmentait l'exposition systémique (ASC) à la metformine de 50 % et la C_{max} de 81 %. Il convient donc de surveiller étroitement le contrôle glycémique, d'adapter la dose dans l'intervalle posologique recommandé et d'envisager une modification du traitement antidiabétique en cas d'administration concomitante de médicaments cationiques, éliminés par sécrétion tubulaire rénale.

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques peut provoquer une insuffisance rénale entraînant une accumulation de metformine et un risque d'acidose lactique. Le traitement doit donc être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale (voir rubrique 4.4).

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Les glucocorticoïdes (systémiques et topiques), les bêta-2 agonistes et les diurétiques possèdent une activité hyperglycémiant intrinsèque. Il convient d'informer les patients et de contrôler plus fréquemment la glycémie, notamment en début de traitement par ce type de médicaments. Si nécessaire, la posologie de l'antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) peuvent provoquer une baisse de la glycémie. Si nécessaire, la posologie de l'antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

Effets d'autres médicaments sur la sitagliptine

Les données *in vitro* et cliniques décrites ci-dessous suggèrent que le risque d'interactions cliniquement significatives en cas d'association avec d'autres médicaments est faible.

Des études *in vitro* ont montré que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4 avec une contribution du CYP2C8. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, le métabolisme, y compris via le CYP3A4, ne joue qu'un faible rôle dans la clairance de la sitagliptine. Le métabolisme peut jouer un rôle plus important dans l'élimination de la sitagliptine dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère ou terminale. Pour cette raison, chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et terminale, il est possible que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, la clarithromycine) puissent modifier la pharmacocinétique de la sitagliptine. Les effets des inhibiteurs puissants du CYP3A4 dans le cadre d'une insuffisance rénale n'ont pas été évalués dans les études cliniques.

Les études de transport *in vitro* ont montré que la sitagliptine est un substrat de la glycoprotéine P et du système de transport anionique organique 3 (OAT3). Le transport de la sitagliptine par l'intermédiaire du système anionique organique OAT3 a été inhibé *in vitro* par le probénécide, bien que le risque d'interactions cliniquement significatives soit considéré comme faible. L'administration concomitante d'inhibiteurs du système de transport anionique organique OAT3 n'a pas été évaluée *in vivo*.

Ciclosporine : une étude a été réalisée afin d'évaluer l'effet de la ciclosporine, un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P, sur la pharmacocinétique de la sitagliptine. L'administration simultanée d'une dose unique par voie orale de 100 mg de sitagliptine et d'une dose unique par voie orale de 600 mg de ciclosporine a augmenté l'ASC et la C_{max} de la sitagliptine, respectivement d'environ 29 % et 68 %. Ces modifications de la pharmacocinétique de la sitagliptine n'ont pas été considérées comme étant cliniquement significatives. La clairance rénale de la sitagliptine n'a pas été modifiée de façon significative. Aucune interaction significative n'est donc attendue avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments

Digoxine : la sitagliptine a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine. Après administration simultanée de 0,25 mg de digoxine et de 100 mg de sitagliptine par jour pendant 10 jours, l'ASC plasmatique de la digoxine a été augmentée de 11 % en moyenne et la C_{max} plasmatique de 18 % en moyenne. Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est recommandé. Cependant, chez les patients pour lesquels il existe un risque de toxicité de la digoxine, une surveillance doit être effectuée en cas d'administration simultanée de sitagliptine et de digoxine.

Des données *in vitro* suggèrent que les isoenzymes du CYP450 ne sont ni inhibées, ni induites par la sitagliptine. Dans les études cliniques, la sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la simvastatine, de la rosiglitazone, de la warfarine ou des contraceptifs oraux, fournissant des preuves *in vivo* d'une faible capacité à provoquer des interactions avec les substrats du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9 et du système de transport cationique organique (OCT). La sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P *in vivo*.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de sitagliptine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à forte dose (voir rubrique 5.3).

Des données limitées suggèrent que l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'est pas associée à un risque augmenté de malformation congénitale. Les études réalisées chez l'animal avec la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement post-natal (voir également rubrique 5.3).

Janumet ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si une patiente envisage une grossesse ou découvre qu'elle est enceinte, il convient d'arrêter le traitement et de traiter la patiente par insuline le plus tôt possible.

Allaitement

Aucune étude n'a été menée chez des animaux allaitants avec l'association des substances actives de ce médicament. Les études réalisées avec chacune des substances actives ont montré que la sitagliptine et la metformine sont excrétées dans le lait chez la rate allaitante. La metformine est excrétée en petites quantités dans le lait maternel humain. On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Janumet ne doit donc pas être utilisé pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les données chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet de la sitagliptine sur la fertilité mâle et femelle. Il n'existe pas de données chez l'Homme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Janumet n'a pas d'effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements et une somnolence ont été rapportés avec la sitagliptine.

De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque Janumet est administré en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Aucun essai thérapeutique n'a été mené avec Janumet comprimés, mais la bioéquivalence de Janumet avec la sitagliptine et la metformine co-administrées a été démontrée (voir rubrique 5.2).

Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés.

Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (13,8 %) et à l'insuline (10,9 %).

Sitagliptine et metformine

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les effets indésirables sont répertoriés ci-après selon les termes MedDRA, par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue (Tableau 1). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables dans les études cliniques avec la sitagliptine et la metformine seules versus placebo et depuis la commercialisation

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables
Affections du système immunitaire	
réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques ^{*,†}	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
hypoglycémie [†]	Fréquent
Affection du système nerveux	
somnolence	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
maladie pulmonaire interstitielle [*]	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	
diarrhée	Peu fréquent
nausées	Fréquent
flatulence	Fréquent
constipation	Peu fréquent
douleur abdominale haute	Peu fréquent
vomissements	Fréquent
pancréatite aiguë ^{*,†}	Fréquence indéterminée
pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non-fatale ^{*,†}	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
prurit [*]	Peu fréquent

angio-œdème ^{*,†}	Fréquence indéterminée
éruption cutanée ^{*,†}	Fréquence indéterminée
urticaire ^{*,†}	Fréquence indéterminée
vascularite cutanée ^{*,†}	Fréquence indéterminée
lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson ^{*,†}	Fréquence indéterminée
pemphigoïde bulleuse [*]	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
arthralgie [*]	Fréquence indéterminée
myalgie [*]	Fréquence indéterminée
douleur des extrémités [*]	Fréquence indéterminée
douleur dorsale [*]	Fréquence indéterminée
arthropathie [*]	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	
altération de la fonction rénale [*]	Fréquence indéterminée
insuffisance rénale aiguë [*]	Fréquence indéterminée

* Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.

† Voir rubrique 4.4.

Description des effets indésirables sélectionnés

Lors des études sur l'utilisation de l'association de la sitagliptine et de la metformine en co-administration avec d'autres médicaments antidiabétiques, certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment, par rapport aux études sur l'utilisation de la sitagliptine et la metformine seules. Ces effets incluent l'hypoglycémie, (très fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline), la constipation (fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant), l'œdème périphérique (fréquent, en cas de co-administration avec le pioglitazone), ainsi que les céphalées et la bouche sèche (rare, en cas de co-administration avec l'insuline).

Sitagliptine

Dans des études en monothérapie, réalisées avec 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, *versus* placebo, les effets indésirables ont été les céphalées, l'hypoglycémie, la constipation et les étourdissements.

Parmi ces patients, des effets indésirables ont été rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament chez au moins 5 % des patients. Ils comprenaient des infections des voies respiratoires supérieures et des rhino-pharyngites. De plus, des cas d'arthrose et de douleur des extrémités ont été rapportés comme peu fréquents (avec une incidence supérieure de plus de 0,5 % chez les patients traités par sitagliptine par rapport au groupe contrôle).

Metformine

Les symptômes gastro-intestinaux ont été rapportés très fréquemment dans les études cliniques et après la commercialisation de la metformine. Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent le plus souvent lors de l'initiation du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas. D'autres effets indésirables associés à la metformine comprennent un goût métallique (fréquent); acidose lactique, les troubles de la fonction hépatique, hépatite, urticaire, érythème et prurit (très rare). Le traitement à long terme par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 pouvant très rarement entraîner une carence cliniquement significative en vitamine B12 (anémie mégalo-blastique, par exemple). Les catégories de fréquence sont basées sur les informations figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine disponible dans l'Union européenne.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Au cours des essais cliniques contrôlés conduits chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine ont été administrées. Des allongements minimes de l'intervalle QTc, qui n'ont pas été considérés comme étant cliniquement pertinents, ont été observés dans une étude à la dose de 800 mg de sitagliptine. On ne dispose d'aucune expérience pour des doses supérieures à 800 mg dans les études cliniques. Dans les études de phase I à doses répétées, il n'a pas été observé d'effets indésirables dose-dépendants lors de l'administration de sitagliptine à des doses allant jusqu'à 600 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 10 jours et à des doses allant jusqu'à 400 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 28 jours.

Un surdosage important de metformine (ou l'existence de risques concomitants d'acidose lactique) peut provoquer une acidose lactique, qui constitue une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. La méthode la plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse.

Dans les études cliniques, environ 13,5 % de la dose ont été éliminés au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures. Une hémodialyse prolongée peut être envisagée si cela est cliniquement approprié. On ne sait pas si la sitagliptine est dialysable par dialyse péritonéale.

En cas de surdosage, les mesures habituelles seront mises en œuvre, si nécessaire : par exemple l'élimination du produit non absorbé du tube digestif, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et la mise en route d'un traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, Associations d'agents hypoglycémisants oraux, code ATC : A10BD07

Janumet associe deux médicaments antihyperglycémisants ayant des mécanismes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : le phosphate de sitagliptine, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) et le chlorhydrate de metformine, un biguanide.

Sitagliptine

Mécanisme d'action

Le phosphate de sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), actif par voie orale, indiqué dans le traitement du diabète de type 2. Les inhibiteurs de la DPP-4 sont une classe d'agents qui agissent comme en augmentant les taux des incrétines. En inhibant l'enzyme DPP-4, la sitagliptine augmente les taux des deux hormones incrétines actives connues, le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et le GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Les incrétines font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque la glycémie est normale ou élevée, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas. De plus, le GLP-1 diminue également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas entraînant une réduction de la production hépatique de glucose. Lorsque la glycémie est basse, la libération d'insuline n'est pas stimulée et la sécrétion de glucagon n'est pas supprimée. La sitagliptine est un inhibiteur puissant et très sélectif de l'enzyme DPP-4 et elle n'inhibe pas les enzymes étroitement apparentées DPP-8 ou DPP-9 aux concentrations thérapeutiques. La sitagliptine possède

une structure chimique et une action pharmacologique différentes de celles des analogues du GLP-1, de l'insuline, des sulfamides hypoglycémiantes ou des méglitinides, des biguanides, des agonistes des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxydases gamma (PPAR γ), des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et des analogues de l'amyline.

Dans une étude de 2 jours réalisée chez des sujets sains, la sitagliptine seule a augmenté la concentration de la forme active du GLP-1 alors que la metformine seule a augmenté à la fois la concentration totale du GLP-1 et la concentration de sa forme active dans des proportions similaires. L'administration simultanée de sitagliptine et de metformine a eu un effet additif sur les concentrations de la forme active du GLP-1. La sitagliptine augmente la concentration de la forme active du GIP, mais pas la metformine.

Efficacité et sécurité clinique

En résumé de ce qui suit, la sitagliptine, utilisée en monothérapie ou en association, a amélioré le contrôle de la glycémie.

Dans les études cliniques, la sitagliptine en monothérapie a amélioré le contrôle glycémique avec des réductions significatives de l'hémoglobine A_{1c} (HbA_{1c}) et de la glycémie à jeun et postprandiale. La diminution de la glycémie à jeun (GAJ) a été observée dès le premier dosage effectué en semaine 3. L'incidence des hypoglycémies observée chez les patients traités par la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Le poids corporel n'a pas augmenté par rapport au poids initial au cours du traitement par la sitagliptine. Une amélioration des marqueurs intermédiaires de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment- β*), le rapport proinsuline/insuline et les mesures de la sensibilité des cellules bêta par le test de tolérance glucidique avec prélèvements répétés a été observée.

Etudes de la sitagliptine en association avec la metformine

Dans une étude clinique de 24 semaines *versus* placebo menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour au traitement en cours par la metformine, la sitagliptine a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques par rapport au placebo. La modification de poids corporel par rapport à la valeur initiale était similaire chez les patients traités par la sitagliptine et chez ceux recevant le placebo. Dans cette étude, l'incidence des hypoglycémies rapportées était similaire chez les patients traités par la sitagliptine ou le placebo.

Dans une étude factorielle de 24 semaines *versus* placebo, la sitagliptine 50 mg deux fois par jour en association à la metformine (500 mg ou 1 000 mg deux fois par jour), en traitement initial, a amélioré significativement les paramètres glycémiques par rapport à chacun des traitements en monothérapie. La réduction du poids corporel avec l'association sitagliptine/metformine était similaire à celle observée avec la metformine seule ou le placebo ; aucune modification du poids corporel par rapport aux valeurs initiales n'a été observée chez les patients traités par la sitagliptine seule. L'incidence des hypoglycémies était similaire entre les groupes de traitement.

Etude de la sitagliptine en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant

Une étude de 24 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée au glimépiride seul ou au glimépiride associé à la metformine. L'ajout de la sitagliptine au glimépiride et à la metformine a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Le poids corporel a légèrement augmenté chez les patients traités par sitagliptine (+1,1 kg) par rapport à ceux sous placebo.

Etude de la sitagliptine en association à la metformine et un agoniste des récepteurs PPAR γ

Une étude de 26 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à l'association pioglitazone et metformine. L'ajout de la sitagliptine à l'association pioglitazone et metformine a entraîné une amélioration significative des paramètres glycémiques. La modification du poids corporel par rapport à la valeur initiale était similaire chez les patients traités par sitagliptine et ceux recevant le placebo.

L'incidence des hypoglycémies a également été similaire chez les patients traités par sitagliptine et ceux traités par placebo.

Etude de la sitagliptine en association à la metformine et l'insuline

Une étude de 24 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à de l'insuline (à dose stable pendant au moins 10 semaines) avec ou sans metformine (au moins 1 500 mg). Chez les patients prenant de l'insuline prémélangée, la dose quotidienne moyenne était de 70,9 U/jour. Chez les patients prenant de l'insuline non mélangée (d'action intermédiaire/lente), la dose quotidienne moyenne était de 44,3 U/jour. Les données concernant 73 % des patients ayant pris également de la metformine figurent dans le tableau 2. L'addition de la sitagliptine à l'insuline a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Dans aucun des groupes, il n'y a eu de modification significative du poids corporel par rapport au poids corporel initial.

Tableau 2. Taux d'HbA_{1c} dans les études *versus* placebo de l'association de la sitagliptine et de la metformine*

Etude	Taux d'HbA _{1c} initiaux moyens (%)	Variation moyenne des taux d'HbA _{1c} par rapport aux valeurs initiales (%)	Variation moyenne des taux d'HbA _{1c} par rapport au placebo (%) (IC 95 %)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par la metformine (N = 453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8 ; -0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par l'association glimépiride/metformine (N = 115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1 ; -0,7)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par l'association pioglitazone/metformine [¶] (N = 152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0 ; -0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par insuline + metformine (N = 223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7 ; -0,4)
Traitement initial (2 fois par jour) : 50 mg de sitagliptine + 500 mg de metformine (N = 183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8 ; -1,3)
Traitement initial (2 fois par jour) : 50 mg de sitagliptine + 1 000 mg de metformine (N = 178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3 ; -1,8)

* Population de tous les patients traités (analyse en intention de traiter).

[†] Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction du traitement antihyperglycémiant précédent et de la valeur initiale.

[‡] p < 0,001 comparé au placebo ou au placebo + traitement associé.

^{||} Taux d'HbA_{1c} (%) à la semaine 24.

[¶] Taux d'HbA_{1c} (%) à la semaine 26.

[§] Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction du type d'insuline utilisé à la Visite 1 (prémélangée ou non [d'action intermédiaire ou d'action lente]) et de la valeur initiale

Chez des patients dont la glycémie est insuffisamment contrôlée par la metformine en monothérapie, une étude de 52 semaines comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ajout de 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, ou de glipizide (un sulfamide hypoglycémiant) a montré que la diminution du taux d'HbA_{1c} était similaire pour la sitagliptine et le glipizide (à la semaine 52,

variation moyenne de - 0,7 % pour des taux initiaux d'HbA_{1c} de 7,5 % environ dans les 2 groupes). La dose moyenne de glipizide utilisée dans le groupe comparateur était de 10 mg par jour avec environ 40 % des patients nécessitant une dose de glipizide ≤ 5 mg par jour tout au long de l'étude. Cependant, l'interruption du traitement pour manque d'efficacité a été plus fréquente dans le groupe sitagliptine que dans le groupe glipizide. Les patients traités par la sitagliptine ont présenté une diminution moyenne significative du poids corporel par rapport au poids corporel initial (-1,5 kg) contre un gain de poids significatif chez les patients traités par le glipizide (+1,1 kg). Dans cette étude, le rapport proinsuline/insuline, marqueur de l'efficacité de la synthèse et de la libération de l'insuline, a été amélioré avec la sitagliptine et détérioré avec le traitement par le glipizide. L'incidence des hypoglycémies dans le groupe sitagliptine (4,9 %) a été significativement plus faible que dans le groupe glipizide (32,0 %).

Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines impliquant 660 patients a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité en termes d'épargne insulinaire et de sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) en association à l'insuline glargine avec ou sans metformine (au moins 1500 mg) lors du renforcement de l'insulinothérapie. Chez les patients sous metformine, le taux initial d'HbA_{1c} était de 8,70 % et la dose d'insuline initiale était de 37 UI/jour. Il a été demandé aux patients de titrer l'insuline glargine en fonction de leur glycémie à jeun prélevée au doigt par autosurveillance glycémique capillaire. Chez les patients sous metformine, à la semaine 24, l'augmentation de la dose quotidienne d'insuline était de 19 UI/jour chez les patients traités par la sitagliptine et de 24 UI/jour chez les patients recevant le placebo. La réduction du taux d'HbA_{1c} chez les patients traités par sitagliptine, metformine et insuline était -1,35 % comparée à -0,90 % chez les patients traités par placebo, metformine et insuline soit une différence de -0,45 % [IC à 95 % : -0,62 à -0,29]. L'incidence des hypoglycémies était de 24,9 % chez les patients traités par sitagliptine, metformine et insuline et de 37,8 % chez les patients traités par placebo, metformine et insuline. La différence était principalement due à un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe placebo ayant présenté 3 épisodes ou plus d'hypoglycémie (9,1 vs 19,8 %). Il n'y avait aucune différence dans l'incidence des hypoglycémies sévères.

Metformine

Mécanisme d'action

La metformine est un biguanide qui a des effets antihyperglycémiques, en faisant baisser la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par trois mécanismes :

- en diminuant la synthèse hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse
- dans les muscles, en augmentant légèrement la sensibilité à l'insuline, ce qui favorise la captation et l'utilisation périphérique du glucose
- en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de certains types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Efficacité et sécurité clinique

Chez l'Homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets bénéfiques sur le métabolisme des lipides. Cela a été démontré aux doses thérapeutiques dans des études cliniques contrôlées à moyen ou long terme : la metformine diminue les taux de cholestérol total, de LDL-C et de triglycérides.

L'étude prospective randomisée UKPDS a démontré le bénéfice à long terme d'un contrôle glycémique intensif chez les patients diabétiques de type 2. L'analyse des résultats chez les patients en surpoids traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

- une réduction significative du risque absolu de toutes complications liées au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1 000 années-patients) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1 000 années-patients) ($p = 0,0023$) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiantes ou insuline (40,1 événements pour 1 000 années-patients) ($p = 0,0034$)
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine, 7,5 événements pour 1 000 années-patients, régime seul, 12,7 événements pour 1 000 années-patients, ($p = 0,017$)
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine, 13,5 événements pour 1 000 années-patients, par rapport au régime seul, 20,6 événements pour 1 000 années-patients ($p = 0,011$) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiantes ou insuline, 18,9 événements pour 1 000 années-patients ($p = 0,021$)
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine, 11 événements pour 1 000 années-patients, régime seul, 18 événements pour 1 000 années-patients ($p = 0,01$).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Janumet dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Janumet

Une étude de bioéquivalence chez des volontaires sains a démontré que l'association composant Janumet (sitagliptine/chlorhydrate de metformine) est bioéquivalente au phosphate de sitagliptine et au chlorhydrate de metformine co-administrés sous forme de comprimés séparés.

Les données ci-dessous présentent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives de Janumet.

Sitagliptine

Absorption

Après administration orale d'une dose de 100 mg à des sujets sains, la sitagliptine est rapidement absorbée avec un pic de concentrations plasmatiques (T_{max} médian) atteint entre 1 et 4 heures après la dose, l'ASC plasmatique moyenne de la sitagliptine étant de $8,52 \mu\text{M} \times \text{h}$, la C_{max} de 950 nM. La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %. La prise simultanée d'un repas riche en graisses et de sitagliptine n'ayant pas d'effet sur la pharmacocinétique, la sitagliptine peut être administrée au cours ou en dehors des repas.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine a augmenté proportionnellement à la dose. La proportionnalité par rapport à la dose de la C_{max} et de la C_{24h} n'a pas été établie (la C_{max} a augmenté plus que proportionnellement à la dose et la C_{24h} a augmenté moins que proportionnellement à la dose).

Distribution

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse de 100 mg de sitagliptine à des sujets sains est d'environ 198 litres. La fraction de la sitagliptine qui se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques est faible (38 %).

Biotransformation

La sitagliptine est principalement éliminée dans l'urine sous forme inchangée, la transformation métabolique étant une voie mineure. Environ 79 % de la sitagliptine sont excrétés par voie urinaire sous forme inchangée.

Après administration d'une dose orale de [¹⁴C]sitagliptine, environ 16 % de la radioactivité ont été éliminés sous forme de métabolites de la sitagliptine. Six métabolites ont été détectés sous forme de traces et ne devraient pas contribuer à l'activité inhibitrice de la DPP-4 plasmatique de la sitagliptine. Des études *in vitro* ont indiqué que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4, avec une contribution du CYP2C8.

Des données *in vitro* ont montré que la sitagliptine n'est pas un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6, et n'est pas un inducteur du CYP3A4 et du CYP1A2.

Elimination

Après administration d'une dose orale de [¹⁴C]sitagliptine à des sujets sains, environ 100 % de la radioactivité administrée ont été éliminés dans les fèces (13 %) ou dans l'urine (87 %) au cours de la semaine qui a suivi l'administration. La t_{1/2} apparente terminale après l'administration d'une dose orale de 100 mg de sitagliptine a été d'environ 12,4 heures. La sitagliptine ne s'accumule que de manière minimale en cas d'administration de doses multiples. La clairance rénale a été d'environ 350 mL/min.

L'élimination de la sitagliptine se produit principalement par excrétion rénale et elle fait intervenir une sécrétion tubulaire active. La sitagliptine est un substrat pour le système de transport des anions organiques humains 3 (hOAT-3), qui peut être impliqué dans son élimination rénale. La pertinence clinique du système hOAT-3 dans le transport de la sitagliptine n'a pas été établie. La sitagliptine est également un substrat pour la glycoprotéine P, qui peut également être impliquée dans son élimination rénale. Toutefois, la ciclosporine, inhibiteur de la glycoprotéine P, n'a pas réduit la clairance rénale de la sitagliptine. La sitagliptine n'est pas un substrat du système de transport cationique organique OCT2 ou du système de transport anionique organique OAT1 ou des transporteurs PEPT1/2. *In vitro*, la sitagliptine n'a pas inhibé le système de transport anionique organique OAT3 (CI 50 = 160 µM) ou le transport médié par la glycoprotéine P (jusqu'à 250 µM) à des concentrations plasmatiques significatives d'un point de vue thérapeutique. Dans une étude clinique, la sitagliptine a eu un léger effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine indiquant que la sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P.

Populations particulières

La pharmacocinétique de la sitagliptine est généralement similaire chez les sujets sains et chez les patients diabétiques de type 2.

Insuffisance rénale

Une étude en ouvert à dose unique a été effectuée afin d'évaluer la pharmacocinétique d'une dose réduite de sitagliptine (50 mg) chez des patients avec divers degrés d'insuffisance rénale chronique comparativement à des sujets témoins sains normaux. L'étude a inclus des patients atteints d'insuffisance rénale définie, sur la base de la clairance de la créatinine, comme légère (50 à < 80 mL/min), modérée (30 à < 50 mL/min) ou sévère (< 30 mL/min) ainsi que des patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse.

Les patients atteints d'insuffisance rénale légère n'ont pas présenté d'augmentation cliniquement significative de la concentration plasmatique de sitagliptine par rapport aux sujets témoins sains normaux. L'ASC plasmatique de la sitagliptine a environ doublé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ; elle a environ été multipliée par 4 chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et chez les patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse par rapport aux sujets témoins sains normaux. La sitagliptine a été peu éliminée par hémodialyse (13,5 % sur une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures débutée 4 heures après l'administration).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique de sitagliptine n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score Child-Pugh ≤ 9). On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh > 9). Toutefois, comme la

sitagliptine est principalement éliminée par voie rénale, une insuffisance hépatique sévère ne devrait pas affecter la pharmacocinétique de la sitagliptine.

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'âge n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II. Les sujets âgés (65 à 80 ans) ont présenté des concentrations plasmatiques de sitagliptine supérieures d'environ 19 % à celles observées chez les sujets plus jeunes.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été réalisée avec la sitagliptine chez des enfants.

Autres groupes de patients

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe, de l'origine ethnique ou de l'indice de masse corporelle (IMC). Ces caractéristiques n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse composite des données pharmacocinétiques de phase I et d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II.

Metformine

Absorption

Après administration d'une dose orale de metformine, le T_{max} est atteint en 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg de metformine est d'environ 50 % à 60 % chez des sujets sains. Après administration d'une dose orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces est de 20 % à 30 %.

Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. La pharmacocinétique de l'absorption de la metformine semble être non linéaire. Aux doses et schémas posologiques habituels, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans un délai de 24 à 48 heures et elles sont généralement inférieures à 1 $\mu\text{g/mL}$. Dans les études cliniques contrôlées, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de metformine n'ont pas excédé 5 $\mu\text{g/mL}$, même aux posologies maximales.

Les aliments diminuent et ralentissent légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution de 40 % de la concentration plasmatique maximale (C_{max}), une diminution de 25 % de l'ASC et un allongement de 35 minutes du temps jusqu'à la concentration maximale (T_{max}). La pertinence clinique de cette diminution est inconnue.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et se produit à peu près au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (V_d) moyen est compris entre 63 et 276 L.

Biotransformation

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'Homme.

Élimination

La clairance rénale de la metformine est $> 400 \text{ mL/min}$, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après administration d'une dose orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine ; la demi-vie d'élimination est donc prolongée, ce qui entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de metformine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Janumet n'a pas été étudié chez l'animal.

Dans des études de 16 semaines au cours desquelles les chiens étaient traités soit par de la metformine seule, soit par l'association metformine/sitagliptine, aucune toxicité supplémentaire n'a été observée avec l'association. La dose sans effet observé (NOEL) dans ces études représentait 6 fois environ l'exposition humaine pour la sitagliptine et 2,5 fois environ l'exposition humaine pour la metformine.

Les données ci-dessous ont été observées dans les études menées avec la sitagliptine ou la metformine séparément.

Sitagliptine

Une toxicité rénale et une toxicité hépatique ont été observées chez des rongeurs pour des valeurs d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine ; la dose sans effet toxique est 19 fois supérieure à la dose humaine. Des anomalies des incisives ont été observées chez des rats à des expositions correspondant à 67 fois l'exposition clinique ; la dose sans effet au regard de cette toxicité a été supérieure de 58 fois à la dose humaine sur la base d'une étude de 14 semaines chez le rat. La pertinence de ces observations pour l'Homme est inconnue. Des signes physiques transitoires liés au traitement, dont certains sont évocateurs d'une neurotoxicité, ont été observés chez des chiens à des niveaux d'exposition d'environ 23 fois l'exposition clinique : respiration bouche ouverte, salivation, vomissements mousseux blancs, ataxie, tremblements, diminution de l'activité et/ou posture voûtée. De plus, une dégénérescence des muscles squelettiques, qualifiée de très légère à légère, a également été observée en histologie à des doses produisant une exposition systémique d'environ 23 fois l'exposition humaine. Une dose sans effet au regard de ces toxicités a été notée à une exposition de 6 fois l'exposition clinique.

La sitagliptine n'a pas été génotoxique dans les études précliniques. La sitagliptine n'a pas été carcinogène chez la souris. Chez le rat, on a noté une augmentation de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatiques à des niveaux d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine. Une corrélation ayant été mise en évidence entre l'hépatotoxicité et l'induction de néoplasies hépatiques chez le rat, cette augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez le rat est probablement secondaire à l'hépatotoxicité chronique observée à cette dose élevée. Compte tenu de la marge de sécurité élevée (19 fois la dose sans effet), ces modifications néoplasiques ne sont pas considérées comme pertinentes pour l'Homme.

Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez des rats mâles et femelles ayant reçu la sitagliptine avant et pendant la période de reproduction.

Dans une étude de développement pré/postnatal réalisée chez des rats, la sitagliptine n'a produit aucun effet indésirable.

Les études de reproduction ont mis en évidence une légère augmentation liée au traitement de l'incidence des malformations costales des fœtus (côtes absentes, hypoplasiques ou ondulées) dans la descendance de rats à des niveaux d'exposition systémique plus de 29 fois supérieurs à l'exposition humaine. Une toxicité maternelle a été observée chez des lapins à plus de 29 fois l'exposition humaine. Compte tenu des marges de sécurité élevées, ces observations ne suggèrent pas qu'il y ait un risque pertinent pour la reproduction humaine. La sitagliptine est sécrétée en quantités importantes dans le lait des rates allaitantes (rapport lait/plasma : 4/1).

Metformine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

cellulose microcristalline (E460)
povidone K29/32 (E1201)
laurylsulfate de sodium
fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage

poly(alcool vinylique)
macrogol 3350
talc (E553b)
dioxyde de titane (E171)
oxyde de fer rouge (E172)
oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PE/PVDC et aluminium).
Boîtes de 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 comprimés pelliculés, conditionnement multiple contenant 196 (2 étuis de 98) et 168 (2 étuis de 84) comprimés pelliculés. Boîte de 50 x 1 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée unitaire prédécoupée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 juillet 2008
Date de dernier renouvellement : 16 juillet 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Janumet 50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur rouge portant l'inscription « 577 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Chez les patients adultes diabétiques de type 2, Janumet est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine.
- en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- en trithérapie avec un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxyosomes gamma (PPAR γ) (thiazolidinedione) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de l'agoniste des récepteurs PPAR γ ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- en addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie du traitement antihyperglycémiant par Janumet doit être adaptée au patient en fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance, sans dépasser la dose maximale quotidienne recommandée de 100 mg de sitagliptine.

Patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie à la dose maximale tolérée

Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie, la dose initiale habituelle doit être : sitagliptine à raison de 50 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) plus metformine à la posologie déjà prise par le patient.

Patients déjà traités par la sitagliptine et la metformine en association (substitution)

Chez les patients qui prenaient la sitagliptine et la metformine sous forme de comprimés séparés, le traitement par Janumet doit être instauré aux doses de sitagliptine et de metformine déjà prises par le patient.

Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine/sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées

La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise. Lorsque Janumet est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine et agoniste des récepteurs PPAR γ aux doses maximales tolérées

La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient.

Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie insuline et metformine à la dose maximale tolérée

La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient. Lorsque Janumet est utilisé en association à l'insuline, une réduction de la posologie de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Pour permettre les différentes posologies de metformine, Janumet est disponible aux dosages de 50 mg de sitagliptine et 850 mg ou 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Tous les patients doivent poursuivre le régime alimentaire qui leur a été recommandé, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] \geq 60 mL/min). Janumet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine $<$ 60 mL/min) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Janumet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Sujets âgés

La metformine et la sitagliptine étant éliminées par voie urinaire, Janumet doit être administré avec prudence chez les patients âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les sujets âgés (voir rubriques 4.3 et 4.4). Il convient d'être prudent chez les patients âgés de plus de 75 ans ; en effet, les données relatives à la sécurité d'emploi de la sitagliptine sont limitées chez ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Janumet chez les enfants et adolescents de la naissance à moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Janumet doit être pris deux fois par jour au cours des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine.

4.3 Contre-indications

Janumet est contre-indiqué chez les patients avec :

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubriques 4.4 et 4.8) ;
- acidocétose diabétique, précoma diabétique ;
- insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min) (voir rubrique 4.4) ;
- affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que :
 - déshydratation,
 - infection grave,
 - choc,
 - administration intravasculaire de produits de contraste iodés (voir rubrique 4.4) ;
- maladies aiguës ou chroniques pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telles que :
 - insuffisance cardiaque ou respiratoire,
 - infarctus du myocarde récent,
 - choc ;
- insuffisance hépatique ;
- intoxication éthylique aiguë, alcoolisme ;
- allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

Janumet ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 et ne doit absolument pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Pancréatite aiguë

L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de survenue de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. Une résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la sitagliptine (avec ou sans traitement d'appoint) mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été rapportés. En cas de suspicion de pancréatite, Janumet ainsi que les autres médicaments potentiellement responsables doivent être arrêtés ; si la pancréatite aiguë est confirmée, Janumet ne doit pas être réintroduit. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique très rare mais grave (mortalité élevée en l'absence d'un traitement rapide) qui peut survenir en cas d'accumulation de la metformine. Les cas d'acidose lactique rapportés chez les patients traités par la metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques présentant une insuffisance rénale significative. L'incidence d'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels que diabète mal équilibré, cétose, jeûne prolongé, consommation excessive d'alcool, insuffisance hépatique et toute affection associée à une hypoxie.

Diagnostic

L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactatémie supérieure à 5 mmol/L et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, le traitement doit être arrêté et le patient doit être hospitalisé d'urgence (voir rubrique 4.9).

Fonction rénale

La metformine et la sitagliptine sont éliminées essentiellement par voie urinaire. Le risque d'acidose lactique liée à la metformine augmentant avec le degré d'altération de la fonction rénale, la créatininémie doit donc être contrôlée régulièrement :

- au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale
- au moins deux à quatre fois par an chez les patients ayant une créatininémie supérieure ou égale à la limite supérieure de la normale, et chez les patients âgés.

La diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique chez le sujet âgé. Une prudence particulière s'impose lorsque la fonction rénale est susceptible d'être altérée, par exemple lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique ou en début de traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Hypoglycémie

Il existe un risque d'hypoglycémie en cas de co-administration de Janumet avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline. Une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut donc s'avérer nécessaire.

Réactions d'hypersensibilité

Depuis la commercialisation, il a été rapporté, chez des patients traités par la sitagliptine, des cas graves de réactions d'hypersensibilité. Ces réactions incluent anaphylaxie, angio-œdème et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson. Ces réactions sont apparues dans les 3 premiers mois après l'initiation du traitement par la sitagliptine, certains cas apparaissant après la première prise. Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, Janumet doit être arrêté, les autres causes éventuelles doivent être évaluées, et un autre traitement pour le diabète doit être instauré (voir rubrique 4.8).

Interventions chirurgicales

Janumet contenant du chlorhydrate de metformine, le traitement doit être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, spinale ou épidurale. Le traitement ne sera habituellement repris que 48 heures au moins après l'intervention, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale.

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale, qui a été associée à une acidose lactique chez des patients traités par la metformine. Le traitement doit donc être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale (voir rubrique 4.5).

Modification de l'état clinique chez les patients dont le diabète de type 2 était préalablement équilibré

Si un patient diabétique de type 2, bien contrôlé par Janumet, développe des anomalies biologiques ou un syndrome clinique (notamment un tableau clinique vague et mal défini), il convient de rechercher immédiatement des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. Les explorations doivent inclure les électrolytes sériques et les corps cétoniques, la glycémie et, si la clinique le justifie, le pH sanguin, les taux de lactates et de pyruvates et la concentration de metformine. En cas de survenue d'une forme quelconque d'acidose, le traitement doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en place.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pharmacocinétique de la sitagliptine ou de la metformine après co-administration de doses répétées (sitagliptine, 50 mg deux fois par jour - metformine, 1 000 mg deux fois par jour) chez des patients diabétiques de type 2.

Les interactions pharmacocinétiques de Janumet avec d'autres médicaments n'ont pas été étudiées ; ces études ont toutefois été menées avec chacune des substances actives, la sitagliptine et la metformine.

Le risque d'acidose lactique est majoré en cas d'intoxication éthylique aiguë (notamment en cas de jeûne, de dénutrition ou d'insuffisance hépatique) en raison de la présence de metformine, une des substances actives de Janumet (voir rubrique 4.4). La consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée (voir rubrique 4.3).

Les médicaments cationiques, éliminés par sécrétion tubulaire rénale (par exemple la cimétidine), peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition pour les systèmes de transport tubulaire rénal communs. Une étude menée chez sept volontaires sains a montré que la cimétidine, administrée à raison de 400 mg deux fois par jour, augmentait l'exposition systémique (ASC) à la metformine de 50 % et la C_{max} de 81 %. Il convient donc de surveiller étroitement le contrôle glycémique, d'adapter la dose dans l'intervalle posologique recommandé et d'envisager une modification du traitement antidiabétique en cas d'administration concomitante de médicaments cationiques, éliminés par sécrétion tubulaire rénale.

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques peut provoquer une insuffisance rénale entraînant une accumulation de metformine et un risque d'acidose lactique. Le traitement doit donc être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale (voir rubrique 4.4).

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Les glucocorticoïdes (systémiques et topiques), les bêta-2 agonistes et les diurétiques possèdent une activité hyperglycémiant intrinsèque. Il convient d'informer les patients et de contrôler plus fréquemment la glycémie, notamment en début de traitement par ce type de médicaments. Si nécessaire, la posologie de l'antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) peuvent provoquer une baisse de la glycémie. Si nécessaire, la posologie de l'antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

Effets d'autres médicaments sur la sitagliptine

Les données *in vitro* et cliniques décrites ci-dessous suggèrent que le risque d'interactions cliniquement significatives en cas d'association avec d'autres médicaments est faible.

Des études *in vitro* ont montré que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4 avec une contribution du CYP2C8. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, le métabolisme, y compris via le CYP3A4, ne joue qu'un faible rôle dans la clairance de la sitagliptine. Le métabolisme peut jouer un rôle plus important dans l'élimination de la sitagliptine dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère ou terminale. Pour cette raison, chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et terminale, il est possible que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, la clarithromycine) puissent modifier la pharmacocinétique de la sitagliptine. Les effets des inhibiteurs puissants du CYP3A4 dans le cadre d'une insuffisance rénale n'ont pas été évalués dans les études cliniques.

Les études de transport *in vitro* ont montré que la sitagliptine est un substrat de la glycoprotéine P et du système de transport anionique organique 3 (OAT3). Le transport de la sitagliptine par l'intermédiaire du système anionique organique OAT3 a été inhibé *in vitro* par le probénécide, bien que le risque d'interactions cliniquement significatives soit considéré comme faible. L'administration concomitante d'inhibiteurs du système de transport anionique organique OAT3 n'a pas été évaluée *in vivo*.

Ciclosporine : une étude a été réalisée afin d'évaluer l'effet de la ciclosporine, un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P, sur la pharmacocinétique de la sitagliptine. L'administration simultanée d'une dose unique par voie orale de 100 mg de sitagliptine et d'une dose unique par voie orale de 600 mg de ciclosporine a augmenté l'ASC et la C_{max} de la sitagliptine, respectivement d'environ 29 % et 68 %. Ces modifications de la pharmacocinétique de la sitagliptine n'ont pas été considérées comme étant cliniquement significatives. La clairance rénale de la sitagliptine n'a pas été modifiée de façon significative. Aucune interaction significative n'est donc attendue avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments

Digoxine : la sitagliptine a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine. Après administration simultanée de 0,25 mg de digoxine et de 100 mg de sitagliptine par jour pendant 10 jours, l'ASC plasmatique de la digoxine a été augmentée de 11 % en moyenne et la C_{max} plasmatique de 18 % en moyenne. Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est recommandé. Cependant, chez les patients pour lesquels il existe un risque de toxicité de la digoxine, une surveillance doit être effectuée en cas d'administration simultanée de sitagliptine et de digoxine.

Des données *in vitro* suggèrent que les isoenzymes du CYP450 ne sont ni inhibées, ni induites par la sitagliptine. Dans les études cliniques, la sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la simvastatine, de la rosiglitazone, de la warfarine ou des contraceptifs oraux, fournissant des preuves *in vivo* d'une faible capacité à provoquer des interactions avec les substrats du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9 et du système de transport cationique organique (OCT). La sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P *in vivo*.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de sitagliptine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à forte dose (voir rubrique 5.3).

Des données limitées suggèrent que l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'est pas associée à un risque augmenté de malformation congénitale. Les études réalisées chez l'animal avec la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement post-natal (voir également rubrique 5.3).

Janumet ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si une patiente envisage une grossesse ou découvre qu'elle est enceinte, il convient d'arrêter le traitement et de traiter la patiente par insuline le plus tôt possible.

Allaitement

Aucune étude n'a été menée chez des animaux allaitants avec l'association des substances actives de ce médicament. Les études réalisées avec chacune des substances actives ont montré que la sitagliptine et la metformine sont excrétées dans le lait chez la rate allaitante. La metformine est excrétée en petites quantités dans le lait maternel humain. On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Janumet ne doit donc pas être utilisé pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les données chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet de la sitagliptine sur la fertilité mâle et femelle. Il n'existe pas de données chez l'Homme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Janumet n'a pas d'effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements et une somnolence ont été rapportés avec la sitagliptine.

De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque Janumet est administré en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Aucun essai thérapeutique n'a été mené avec Janumet comprimés, mais la bioéquivalence de Janumet avec la sitagliptine et la metformine co-administrées a été démontrée (voir rubrique 5.2).

Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés.

Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (13,8 %) et à l'insuline (10,9 %).

Sitagliptine et metformine

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les effets indésirables sont répertoriés ci-après selon les termes MedDRA, par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue (Tableau 1). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables dans les études cliniques avec la sitagliptine et la metformine seules versus placebo et depuis la commercialisation

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables
Affections du système immunitaire	
réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques ^{*,†}	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
hypoglycémie [†]	Fréquent
Affection du système nerveux	
somnolence	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
maladie pulmonaire interstitielle [*]	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	
diarrhée	Peu fréquent
nausées	Fréquent
flatulence	Fréquent
constipation	Peu fréquent
douleur abdominale haute	Peu fréquent
vomissements	Fréquent
pancréatite aiguë ^{*,†}	Fréquence indéterminée
pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non-fatale ^{*,†}	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
prurit [*]	Peu fréquent

angio-œdème ^{*,†}	Fréquence indéterminée
éruption cutanée ^{*,†}	Fréquence indéterminée
urticaire ^{*,†}	Fréquence indéterminée
vascularite cutanée ^{*,†}	Fréquence indéterminée
lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson ^{*,†}	Fréquence indéterminée
pemphigoïde bulleuse [*]	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
arthralgie [*]	Fréquence indéterminée
myalgie [*]	Fréquence indéterminée
douleur des extrémités [*]	Fréquence indéterminée
douleur dorsale [*]	Fréquence indéterminée
arthropathie [*]	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	
altération de la fonction rénale [*]	Fréquence indéterminée
insuffisance rénale aiguë [*]	Fréquence indéterminée

* Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.

† Voir rubrique 4.4.

Description des effets indésirables sélectionnés

Lors des études sur l'utilisation de l'association de la sitagliptine et de la metformine en co-administration avec d'autres médicaments antidiabétiques, certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment, par rapport aux études sur l'utilisation de la sitagliptine et la metformine seules. Ces effets incluent l'hypoglycémie, (très fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline), la constipation (fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant), l'œdème périphérique (fréquent, en cas de co-administration avec le pioglitazone), ainsi que les céphalées et la bouche sèche (rare, en cas de co-administration avec l'insuline).

Sitagliptine

Dans des études en monothérapie, réalisées avec 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, *versus* placebo, les effets indésirables ont été les céphalées, l'hypoglycémie, la constipation et les étourdissements.

Parmi ces patients, des effets indésirables ont été rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament chez au moins 5 % des patients. Ils comprenaient des infections des voies respiratoires supérieures et des rhino-pharyngites. De plus, des cas d'arthrose et de douleur des extrémités ont été rapportés comme peu fréquents (avec une incidence supérieure de plus de 0,5 % chez les patients traités par sitagliptine par rapport au groupe contrôle).

Metformine

Les symptômes gastro-intestinaux ont été rapportés très fréquemment dans les études cliniques et après la commercialisation de la metformine. Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent le plus souvent lors de l'initiation du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas. D'autres effets indésirables associés à la metformine comprennent un goût métallique (fréquent); acidose lactique, les troubles de la fonction hépatique, hépatite, urticaire, érythème et prurit (très rare). Le traitement à long terme par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 pouvant très rarement entraîner une carence cliniquement significative en vitamine B12 (anémie mégalo-blastique, par exemple). Les catégories de fréquence sont basées sur les informations figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine disponible dans l'Union européenne.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Au cours des essais cliniques contrôlés conduits chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine ont été administrées. Des allongements minimes de l'intervalle QTc, qui n'ont pas été considérés comme étant cliniquement pertinents, ont été observés dans une étude à la dose de 800 mg de sitagliptine. On ne dispose d'aucune expérience pour des doses supérieures à 800 mg dans les études cliniques. Dans les études de phase I à doses répétées, il n'a pas été observé d'effets indésirables dose-dépendants lors de l'administration de sitagliptine à des doses allant jusqu'à 600 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 10 jours et à des doses allant jusqu'à 400 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 28 jours.

Un surdosage important de metformine (ou l'existence de risques concomitants d'acidose lactique) peut provoquer une acidose lactique, qui constitue une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. La méthode la plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse.

Dans les études cliniques, environ 13,5 % de la dose ont été éliminés au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures. Une hémodialyse prolongée peut être envisagée si cela est cliniquement approprié. On ne sait pas si la sitagliptine est dialysable par dialyse péritonéale.

En cas de surdosage, les mesures habituelles seront mises en œuvre, si nécessaire : par exemple l'élimination du produit non absorbé du tube digestif, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et la mise en route d'un traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, Associations d'agents hypoglycémisants oraux, code ATC : A10BD07

Janumet associe deux médicaments antihyperglycémisants ayant des mécanismes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : le phosphate de sitagliptine, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) et le chlorhydrate de metformine, un biguanide.

Sitagliptine

Mécanisme d'action

Le phosphate de sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), actif par voie orale, indiqué dans le traitement du diabète de type 2. Les inhibiteurs de la DPP-4 sont une classe d'agents qui agissent comme en augmentant les taux des incrétines. En inhibant l'enzyme DPP-4, la sitagliptine augmente les taux des deux hormones incrétines actives connues, le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et le GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Les incrétines font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque la glycémie est normale ou élevée, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas. De plus, le GLP-1 diminue également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas entraînant une réduction de la production hépatique de glucose. Lorsque la glycémie est basse, la libération d'insuline n'est pas stimulée et la sécrétion de glucagon n'est pas supprimée. La sitagliptine est un inhibiteur puissant et très sélectif de l'enzyme DPP-4 et elle n'inhibe pas les enzymes étroitement apparentées DPP-8 ou DPP-9 aux concentrations thérapeutiques. La sitagliptine possède

une structure chimique et une action pharmacologique différentes de celles des analogues du GLP-1, de l'insuline, des sulfamides hypoglycémiantes ou des méglitinides, des biguanides, des agonistes des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxydases gamma (PPAR γ), des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et des analogues de l'amyline.

Dans une étude de 2 jours réalisée chez des sujets sains, la sitagliptine seule a augmenté la concentration de la forme active du GLP-1 alors que la metformine seule a augmenté à la fois la concentration totale du GLP-1 et la concentration de sa forme active dans des proportions similaires. L'administration simultanée de sitagliptine et de metformine a eu un effet additif sur les concentrations de la forme active du GLP-1. La sitagliptine augmente la concentration de la forme active du GIP, mais pas la metformine.

Efficacité et sécurité clinique

En résumé de ce qui suit, la sitagliptine, utilisée en monothérapie ou en association, a amélioré le contrôle de la glycémie.

Dans les études cliniques, la sitagliptine en monothérapie a amélioré le contrôle glycémique avec des réductions significatives de l'hémoglobine A_{1c} (HbA_{1c}) et de la glycémie à jeun et postprandiale. La diminution de la glycémie à jeun (GAJ) a été observée dès le premier dosage effectué en semaine 3. L'incidence des hypoglycémies observée chez les patients traités par la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Le poids corporel n'a pas augmenté par rapport au poids initial au cours du traitement par la sitagliptine. Une amélioration des marqueurs intermédiaires de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment- β*), le rapport proinsuline/insuline et les mesures de la sensibilité des cellules bêta par le test de tolérance glucidique avec prélèvements répétés a été observée.

Etudes de la sitagliptine en association avec la metformine

Dans une étude clinique de 24 semaines *versus* placebo menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour au traitement en cours par la metformine, la sitagliptine a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques par rapport au placebo. La modification de poids corporel par rapport à la valeur initiale était similaire chez les patients traités par la sitagliptine et chez ceux recevant le placebo. Dans cette étude, l'incidence des hypoglycémies rapportées était similaire chez les patients traités par la sitagliptine ou le placebo.

Dans une étude factorielle de 24 semaines *versus* placebo, la sitagliptine 50 mg deux fois par jour en association à la metformine (500 mg ou 1 000 mg deux fois par jour), en traitement initial, a amélioré significativement les paramètres glycémiques par rapport à chacun des traitements en monothérapie. La réduction du poids corporel avec l'association sitagliptine/metformine était similaire à celle observée avec la metformine seule ou le placebo ; aucune modification du poids corporel par rapport aux valeurs initiales n'a été observée chez les patients traités par la sitagliptine seule. L'incidence des hypoglycémies était similaire entre les groupes de traitement.

Etude de la sitagliptine en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant

Une étude de 24 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée au glimépiride seul ou au glimépiride associé à la metformine. L'ajout de la sitagliptine au glimépiride et à la metformine a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Le poids corporel a légèrement augmenté chez les patients traités par sitagliptine (+1,1 kg) par rapport à ceux sous placebo.

Etude de la sitagliptine en association à la metformine et un agoniste des récepteurs PPAR γ

Une étude de 26 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à l'association pioglitazone et metformine. L'ajout de la sitagliptine à l'association pioglitazone et metformine a entraîné une amélioration significative des paramètres glycémiques. La modification du poids corporel par rapport à la valeur initiale était similaire chez les patients traités par sitagliptine et ceux recevant le placebo.

L'incidence des hypoglycémies a également été similaire chez les patients traités par sitagliptine et ceux traités par placebo.

Etude de la sitagliptine en association à la metformine et l'insuline

Une étude de 24 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à de l'insuline (à dose stable pendant au moins 10 semaines) avec ou sans metformine (au moins 1 500 mg). Chez les patients prenant de l'insuline prémélangée, la dose quotidienne moyenne était de 70,9 U/jour. Chez les patients prenant de l'insuline non mélangée (d'action intermédiaire/lente), la dose quotidienne moyenne était de 44,3 U/jour. Les données concernant 73 % des patients ayant pris également de la metformine figurent dans le tableau 2. L'addition de la sitagliptine à l'insuline a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Dans aucun des groupes, il n'y a eu de modification significative du poids corporel par rapport au poids corporel initial.

Tableau 2. Taux d'HbA_{1c} dans les études *versus* placebo de l'association de la sitagliptine et de la metformine*

Etude	Taux d'HbA _{1c} initiaux moyens (%)	Variation moyenne des taux d'HbA _{1c} par rapport aux valeurs initiales (%)	Variation moyenne des taux d'HbA _{1c} par rapport au placebo (%) (IC 95 %)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par la metformine (N = 453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8 ; -0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par l'association glimépiride/metformine (N = 115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1 ; -0,7)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par l'association pioglitazone/metformine [¶] (N = 152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0 ; -0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par insuline + metformine (N = 223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7 ; -0,4)
Traitement initial (2 fois par jour) : 50 mg de sitagliptine + 500 mg de metformine (N = 183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8 ; -1,3)
Traitement initial (2 fois par jour) : 50 mg de sitagliptine + 1 000 mg de metformine (N = 178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3 ; -1,8)

* Population de tous les patients traités (analyse en intention de traiter).

[†] Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction du traitement antihyperglycémiant précédent et de la valeur initiale.

[‡] p < 0,001 comparé au placebo ou au placebo + traitement associé.

^{||} Taux d'HbA_{1c} (%) à la semaine 24.

[¶] Taux d'HbA_{1c} (%) à la semaine 26.

[§] Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction du type d'insuline utilisé à la Visite 1 (prémélangée ou non [d'action intermédiaire ou d'action lente]) et de la valeur initiale

Chez des patients dont la glycémie est insuffisamment contrôlée par la metformine en monothérapie, une étude de 52 semaines comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ajout de 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, ou de glipizide (un sulfamide hypoglycémiant) a montré que la diminution du taux d'HbA_{1c} était similaire pour la sitagliptine et le glipizide (à la semaine 52, variation moyenne de - 0,7 % pour des taux initiaux d'HbA_{1c} de 7,5 % environ dans les 2 groupes). La

dose moyenne de glipizide utilisée dans le groupe comparateur était de 10 mg par jour avec environ 40 % des patients nécessitant une dose de glipizide \leq 5 mg par jour tout au long de l'étude. Cependant, l'interruption du traitement pour manque d'efficacité a été plus fréquente dans le groupe sitagliptine que dans le groupe glipizide. Les patients traités par la sitagliptine ont présenté une diminution moyenne significative du poids corporel par rapport au poids corporel initial (-1,5 kg) contre un gain de poids significatif chez les patients traités par le glipizide (+1,1 kg). Dans cette étude, le rapport proinsuline/insuline, marqueur de l'efficacité de la synthèse et de la libération de l'insuline, a été amélioré avec la sitagliptine et détérioré avec le traitement par le glipizide. L'incidence des hypoglycémies dans le groupe sitagliptine (4,9 %) a été significativement plus faible que dans le groupe glipizide (32,0 %).

Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines impliquant 660 patients a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité en termes d'épargne insulinique et de sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) en association à l'insuline glargine avec ou sans metformine (au moins 1500 mg) lors du renforcement de l'insulinothérapie. Chez les patients sous metformine, le taux initial d'HbA_{1c} était de 8,70 % et la dose d'insuline initiale était de 37 UI/jour. Il a été demandé aux patients de titrer l'insuline glargine en fonction de leur glycémie à jeun prélevée au doigt par autosurveillance glycémique capillaire. Chez les patients sous metformine, à la semaine 24, l'augmentation de la dose quotidienne d'insuline était de 19 UI/jour chez les patients traités par la sitagliptine et de 24 UI/jour chez les patients recevant le placebo. La réduction du taux d'HbA_{1c} chez les patients traités par sitagliptine, metformine et insuline était -1,35 % comparée à -0,90 % chez les patients traités par placebo, metformine et insuline soit une différence de -0,45 % [IC à 95 % : -0,62 à -0,29]. L'incidence des hypoglycémies était de 24,9 % chez les patients traités par sitagliptine, metformine et insuline et de 37,8 % chez les patients traités par placebo, metformine et insuline. La différence était principalement due à un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe placebo ayant présenté 3 épisodes ou plus d'hypoglycémie (9,1 vs 19,8 %). Il n'y avait aucune différence dans l'incidence des hypoglycémies sévères.

Metformine

Mécanisme d'action

La metformine est un biguanide qui a des effets antihyperglycémiques, en faisant baisser la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par trois mécanismes :

- en diminuant la synthèse hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse
- dans les muscles, en augmentant légèrement la sensibilité à l'insuline, ce qui favorise la captation et l'utilisation périphérique du glucose
- en retardant l'absorption intestinale du glucose

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de certains types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Efficacité et sécurité clinique

Chez l'Homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets bénéfiques sur le métabolisme des lipides. Cela a été démontré aux doses thérapeutiques dans des études cliniques contrôlées à moyen ou long terme : la metformine diminue les taux de cholestérol total, de LDL-C et de triglycérides.

L'étude prospective randomisée UKPDS a démontré le bénéfice à long terme d'un contrôle glycémique intensif chez les patients diabétiques de type 2. L'analyse des résultats chez les patients en surpoids traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

- une réduction significative du risque absolu de toutes complications liées au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1 000 années-patients) par rapport au régime

- alimentaire seul (43,3 événements pour 1 000 années-patients) ($p = 0,0023$) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiantes ou insuline (40,1 événements pour 1 000 années-patients) ($p = 0,0034$)
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine, 7,5 événements pour 1 000 années-patients, régime seul, 12,7 événements pour 1 000 années-patients, ($p = 0,017$)
 - une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine, 13,5 événements pour 1 000 années-patients, par rapport au régime seul, 20,6 événements pour 1 000 années-patients ($p = 0,011$) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiantes ou insuline, 18,9 événements pour 1 000 années-patients ($p = 0,021$)
 - une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine, 11 événements pour 1 000 années-patients, régime seul, 18 événements pour 1 000 années-patients ($p = 0,01$).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Janumet dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Janumet

Une étude de bioéquivalence chez des volontaires sains a démontré que l'association composant Janumet (sitagliptine/chlorhydrate de metformine) est bioéquivalente au phosphate de sitagliptine et au chlorhydrate de metformine co-administrés sous forme de comprimés séparés.

Les données ci-dessous présentent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives de Janumet.

Sitagliptine

Absorption

Après administration orale d'une dose de 100 mg à des sujets sains, la sitagliptine est rapidement absorbée avec un pic de concentrations plasmatiques (T_{max} médian) atteint entre 1 et 4 heures après la dose, l'ASC plasmatique moyenne de la sitagliptine étant de $8,52 \mu\text{M} \times \text{h}$, la C_{max} de 950 nM. La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %. La prise simultanée d'un repas riche en graisses et de sitagliptine n'ayant pas d'effet sur la pharmacocinétique, la sitagliptine peut être administrée au cours ou en dehors des repas.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine a augmenté proportionnellement à la dose. La proportionnalité par rapport à la dose de la C_{max} et de la C_{24h} n'a pas été établie (la C_{max} a augmenté plus que proportionnellement à la dose et la C_{24h} a augmenté moins que proportionnellement à la dose).

Distribution

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse de 100 mg de sitagliptine à des sujets sains est d'environ 198 litres. La fraction de la sitagliptine qui se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques est faible (38 %).

Biotransformation

La sitagliptine est principalement éliminée dans l'urine sous forme inchangée, la transformation métabolique étant une voie mineure. Environ 79 % de la sitagliptine sont excrétés par voie urinaire sous forme inchangée.

Après administration d'une dose orale de [^{14}C]sitagliptine, environ 16 % de la radioactivité ont été éliminés sous forme de métabolites de la sitagliptine. Six métabolites ont été détectés sous forme de traces et ne devraient pas contribuer à l'activité inhibitrice de la DPP-4 plasmatique de la sitagliptine.

Des études *in vitro* ont indiqué que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4, avec une contribution du CYP2C8.

Des données *in vitro* ont montré que la sitagliptine n'est pas un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6, et n'est pas un inducteur du CYP3A4 et du CYP1A2.

Élimination

Après administration d'une dose orale de [¹⁴C]sitagliptine à des sujets sains, environ 100 % de la radioactivité administrée ont été éliminés dans les fèces (13 %) ou dans l'urine (87 %) au cours de la semaine qui a suivi l'administration. La t_{1/2} apparente terminale après l'administration d'une dose orale de 100 mg de sitagliptine a été d'environ 12,4 heures. La sitagliptine ne s'accumule que de manière minimale en cas d'administration de doses multiples. La clairance rénale a été d'environ 350 mL/min.

L'élimination de la sitagliptine se produit principalement par excrétion rénale et elle fait intervenir une sécrétion tubulaire active. La sitagliptine est un substrat pour le système de transport des anions organiques humains 3 (hOAT-3), qui peut être impliqué dans son élimination rénale. La pertinence clinique du système hOAT-3 dans le transport de la sitagliptine n'a pas été établie. La sitagliptine est également un substrat pour la glycoprotéine P, qui peut également être impliquée dans son élimination rénale. Toutefois, la ciclosporine, inhibiteur de la glycoprotéine P, n'a pas réduit la clairance rénale de la sitagliptine. La sitagliptine n'est pas un substrat du système de transport cationique organique OCT2 ou du système de transport anionique organique OAT1 ou des transporteurs PEPT1/2. *In vitro*, la sitagliptine n'a pas inhibé le système de transport anionique organique OAT3 (CI 50 = 160 µM) ou le transport médié par la glycoprotéine P (jusqu'à 250 µM) à des concentrations plasmatiques significatives d'un point de vue thérapeutique. Dans une étude clinique, la sitagliptine a eu un léger effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine indiquant que la sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P.

Populations particulières

La pharmacocinétique de la sitagliptine est généralement similaire chez les sujets sains et chez les patients diabétiques de type 2.

Insuffisance rénale

Une étude en ouvert à dose unique a été effectuée afin d'évaluer la pharmacocinétique d'une dose réduite de sitagliptine (50 mg) chez des patients avec divers degrés d'insuffisance rénale chronique comparativement à des sujets témoins sains normaux. L'étude a inclus des patients atteints d'insuffisance rénale définie, sur la base de la clairance de la créatinine, comme légère (50 à < 80 mL/min), modérée (30 à < 50 mL/min) ou sévère (< 30 mL/min) ainsi que des patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse.

Les patients atteints d'insuffisance rénale légère n'ont pas présenté d'augmentation cliniquement significative de la concentration plasmatique de sitagliptine par rapport aux sujets témoins sains normaux. L'ASC plasmatique de la sitagliptine a environ doublé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ; elle a environ été multipliée par 4 chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et chez les patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse par rapport aux sujets témoins sains normaux. La sitagliptine a été peu éliminée par hémodialyse (13,5 % sur une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures débutée 4 heures après l'administration).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique de sitagliptine n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score Child-Pugh ≤ 9). On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh > 9). Toutefois, comme la sitagliptine est principalement éliminée par voie rénale, une insuffisance hépatique sévère ne devrait pas affecter la pharmacocinétique de la sitagliptine.

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'âge n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II. Les sujets âgés (65 à 80 ans) ont présenté des concentrations plasmatiques de sitagliptine supérieures d'environ 19 % à celles observées chez les sujets plus jeunes.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été réalisée avec la sitagliptine chez des enfants.

Autres groupes de patients

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe, de l'origine ethnique ou de l'indice de masse corporelle (IMC). Ces caractéristiques n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse composite des données pharmacocinétiques de phase I et d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II.

Metformine

Absorption

Après administration d'une dose orale de metformine, le T_{max} est atteint en 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg de metformine est d'environ 50 % à 60 % chez des sujets sains. Après administration d'une dose orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces est de 20 % à 30 %.

Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. La pharmacocinétique de l'absorption de la metformine semble être non linéaire. Aux doses et schémas posologiques habituels, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans un délai de 24 à 48 heures et elles sont généralement inférieures à 1 µg/mL. Dans les études cliniques contrôlées, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de metformine n'ont pas excédé 5 µg/mL, même aux posologies maximales.

Les aliments diminuent et ralentissent légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution de 40 % de la concentration plasmatique maximale (C_{max}), une diminution de 25 % de l'ASC et un allongement de 35 minutes du temps jusqu'à la concentration maximale (T_{max}). La pertinence clinique de cette diminution est inconnue.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et se produit à peu près au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (V_d) moyen est compris entre 63 et 276 L.

Biotransformation

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'Homme.

Élimination

La clairance rénale de la metformine est > 400 mL/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après administration d'une dose orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine ; la demi-vie d'élimination est donc prolongée, ce qui entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de metformine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Janumet n'a pas été étudié chez l'animal.

Dans des études de 16 semaines au cours desquelles les chiens étaient traités soit par de la metformine seule, soit par l'association metformine/sitagliptine, aucune toxicité supplémentaire n'a été observée avec l'association. La dose sans effet observé (NOEL) dans ces études représentait 6 fois environ l'exposition humaine pour la sitagliptine et 2,5 fois environ l'exposition humaine pour la metformine.

Les données ci-dessous ont été observées dans les études menées avec la sitagliptine ou la metformine séparément.

Sitagliptine

Une toxicité rénale et une toxicité hépatique ont été observées chez des rongeurs pour des valeurs d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine ; la dose sans effet toxique est 19 fois supérieure à la dose humaine. Des anomalies des incisives ont été observées chez des rats à des expositions correspondant à 67 fois l'exposition clinique ; la dose sans effet au regard de cette toxicité a été supérieure de 58 fois à la dose humaine sur la base d'une étude de 14 semaines chez le rat. La pertinence de ces observations pour l'Homme est inconnue. Des signes physiques transitoires liés au traitement, dont certains sont évocateurs d'une neurotoxicité, ont été observés chez des chiens à des niveaux d'exposition d'environ 23 fois l'exposition clinique : respiration bouche ouverte, salivation, vomissements mousseux blancs, ataxie, tremblements, diminution de l'activité et/ou posture voûtée. De plus, une dégénérescence des muscles squelettiques, qualifiée de très légère à légère, a également été observée en histologie à des doses produisant une exposition systémique d'environ 23 fois l'exposition humaine. Une dose sans effet au regard de ces toxicités a été notée à une exposition de 6 fois l'exposition clinique.

La sitagliptine n'a pas été génotoxique dans les études précliniques. La sitagliptine n'a pas été carcinogène chez la souris. Chez le rat, on a noté une augmentation de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatiques à des niveaux d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine. Une corrélation ayant été mise en évidence entre l'hépatotoxicité et l'induction de néoplasies hépatiques chez le rat, cette augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez le rat est probablement secondaire à l'hépatotoxicité chronique observée à cette dose élevée. Compte tenu de la marge de sécurité élevée (19 fois la dose sans effet), ces modifications néoplasiques ne sont pas considérées comme pertinentes pour l'Homme.

Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez des rats mâles et femelles ayant reçu la sitagliptine avant et pendant la période de reproduction.

Dans une étude de développement pré/postnatal réalisée chez des rats, la sitagliptine n'a produit aucun effet indésirable.

Les études de reproduction ont mis en évidence une légère augmentation liée au traitement de l'incidence des malformations costales des fœtus (côtes absentes, hypoplasiques ou ondulées) dans la descendance de rats à des niveaux d'exposition systémique plus de 29 fois supérieurs à l'exposition humaine. Une toxicité maternelle a été observée chez des lapins à plus de 29 fois l'exposition humaine. Compte tenu des marges de sécurité élevées, ces observations ne suggèrent pas qu'il y ait un risque pertinent pour la reproduction humaine. La sitagliptine est sécrétée en quantités importantes dans le lait des rates allaitantes (rapport lait/plasma : 4/1).

Metformine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

cellulose microcristalline (E460)
povidone K29/32 (E1201)
laurylsulfate de sodium
fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage

poly(alcool vinylique)
macrogol 3350
talc (E553b)
dioxyde de titane (E171)
oxyde de fer rouge (E172)
oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PE/PVDC et aluminium).
Boîtes de 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 comprimés pelliculés, conditionnement multiple contenant 196 (2 étuis de 98) et 168 (2 étuis de 84) comprimés pelliculés. Boîte de 50 x 1 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée unitaire prédécoupée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 juillet 2008
Date de dernier renouvellement : 16 juillet 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN, Haarlem
Pays-Bas

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Royaume-Uni

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises, décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Janumet 50 mg/850 mg, comprimés pelliculés
sitagliptine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
112 comprimés pelliculés
168 comprimés pelliculés
180 comprimés pelliculés
196 comprimés pelliculés
50 x 1 comprimés pelliculés
conditionnement multiple contenant 196 (2 étuis de 98) comprimés pelliculés
conditionnement multiple contenant 168 (2 étuis de 84) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Janumet
50 mg
850 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE INTERMEDIAIRE pour conditionnement multiple de 2 étuis – sans Blue Box – 50 mg/850 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Janumet 50 mg/850 mg, comprimés pelliculés
sitagliptine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

98 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.
84 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Janumet 50 mg/850 mg, comprimés
sitagliptine/chlorhydrate de metformine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

MSD

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Janumet 50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés
sitagliptine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
112 comprimés pelliculés
168 comprimés pelliculés
180 comprimés pelliculés
196 comprimés pelliculés
50 x 1 comprimés pelliculés
conditionnement multiple contenant 196 (2 étuis de 98) comprimés pelliculés
conditionnement multiple contenant 168 (2 étuis de 84) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Janumet
50 mg
1000 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE INTERMEDIAIRE pour conditionnement multiple de 2 étuis – sans Blue Box – 50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Janumet 50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés
sitagliptine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

98 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.
84 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSEUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Janumet 50 mg/1 000 mg, comprimés
sitagliptine/chlorhydrate de metformine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

MSD

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

Janumet 50 mg/850 mg, comprimés pelliculés sitagliptine/chlorhydrate de metformine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Janumet et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Janumet
3. Comment prendre Janumet
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Janumet
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Janumet et dans quel cas est-il utilisé ?

Janumet contient deux médicaments différents appelés sitagliptine et metformine.

- la sitagliptine appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la DPP-4 (inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4)
- la metformine appartient à une classe de médicaments appelés biguanides.

Ils agissent ensemble pour équilibrer le taux de sucre dans le sang chez les patients adultes atteints d'une forme de diabète appelée « diabète de type 2 ». Ce médicament aide à augmenter les taux d'insuline produits après un repas et diminue la quantité de sucre produite par votre corps.

Associé au régime alimentaire et à l'exercice physique, ce médicament aide à diminuer votre taux de sucre dans le sang. Ce médicament peut être utilisé seul ou avec certains autres médicaments antidiabétiques (insuline, sulfamides hypoglycémifiants ou glitazones).

Qu'est-ce que le diabète de type 2 ?

Le diabète de type 2 est une maladie dans laquelle votre organisme ne produit pas assez d'insuline et où l'insuline produite par votre corps n'agit pas comme elle le devrait. Il se peut également que votre organisme produise trop de sucre. Dans ce cas, le sucre (glucose) s'accumule dans le sang. Cela peut conduire à des problèmes médicaux graves tels que maladie cardiaque, maladie rénale, cécité et amputation.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Janumet ?

Ne prenez jamais Janumet :

- si vous êtes allergique à la sitagliptine ou à la metformine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)

- si vous avez une acidocétose diabétique (une complication du diabète se manifestant par une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements) ou si vous avez des antécédents de coma diabétique
- si vous avez des problèmes rénaux
- si vous avez une infection grave ou si vous êtes déshydraté
- si vous devez subir des examens radiologiques avec injection d'un produit de contraste (colorant). Vous devez arrêter de prendre Janumet au moment de l'examen et pendant 2 jours ou plus après en suivant les indications de votre médecin, selon la façon dont vos reins fonctionnent
- si vous avez eu récemment une crise cardiaque ou si vous avez des problèmes circulatoires graves, tels que « choc » ou difficultés respiratoires
- si vous avez des problèmes hépatiques
- si vous consommez des quantités excessives d'alcool (tous les jours ou seulement de temps en temps)
- si vous allaitez

Ne prenez pas Janumet si l'un des points ci-dessus vous concerne et parlez à votre médecin des autres façons de contrôler votre diabète. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Janumet.

Avvertissements et précautions

Des cas d'inflammation du pancréas (pancréatite) ont été rapportés chez des patients traités par Janumet (voir rubrique 4).

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Janumet:

- si vous avez ou avez eu une maladie du pancréas (telle qu'une pancréatite)
- si vous avez ou avez eu des calculs biliaires, une dépendance à l'alcool ou des taux de triglycérides (une forme de graisse) très élevés dans votre sang. Ces pathologies peuvent augmenter votre risque d'avoir une pancréatite (voir rubrique 4)
- si vous souffrez de diabète de type 1, parfois appelé diabète insulino-dépendant
- si vous avez une acidocétose diabétique (une complication du diabète avec des taux de sucre élevés dans le sang, une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements)
- si vous présentez certains des symptômes suivants : sensation de froid ou de malaise, nausées ou vomissements sévères, douleurs d'estomac, perte de poids inexplicée, crampes musculaires ou respiration rapide. Le chlorhydrate de metformine, l'un des composants contenus dans Janumet, peut provoquer un effet indésirable rare mais grave appelé acidose lactique (accumulation d'acide lactique dans le sang) qui peut entraîner le décès. L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital. Si vous présentez certains des symptômes d'acidose lactique, vous devez arrêter de prendre Janumet et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4)
- si vous avez ou avez eu une réaction allergique à la sitagliptine, à la metformine ou à Janumet (voir rubrique 4)
- si vous prenez un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline, médicaments antidiabétiques, en même temps que Janumet, car il existe un risque d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang). Votre médecin pourra diminuer la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline
- si vous allez subir une opération chirurgicale sous anesthésie générale, spinale ou épidurale. Vous devrez peut-être arrêter de prendre Janumet pendant 48 heures avant et après l'intervention

Si vous n'êtes pas certain(e) que l'un des points ci-dessus vous concerne, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Janumet.

Pendant votre traitement par Janumet, votre médecin contrôlera votre fonction rénale au moins une fois par an et plus souvent si vous êtes âgé ou si votre fonction rénale est à la limite de la normale ou susceptible de se détériorer.

Enfants et adolescents

Les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans ne doivent pas utiliser ce médicament. L'efficacité et la sécurité d'emploi de ce médicament n'ont pas été démontrées chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Janumet

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Les médicaments suivants sont particulièrement importants :

- les médicaments (administrés par la bouche, en inhalation ou par injection) utilisés pour traiter les maladies accompagnées d'une inflammation telles que l'asthme et l'arthrite (corticoïdes)
- certains médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine)
- les médicaments qui augmentent la production d'urine (diurétiques)
- certains médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme (β -sympathomimétiques)
- les produits de contraste à base d'iode ou les médicaments contenant de l'alcool
- certains médicaments utilisés pour traiter les troubles de l'estomac tels que la cimétidine
- la digoxine (pour traiter les battements du cœur irréguliers et d'autres problèmes cardiaques). Une vérification des taux de digoxine dans votre sang peut être nécessaire en cas d'association avec Janumet.

Janumet avec de l'alcool

Evitez de boire de l'alcool pendant le traitement par Janumet car l'alcool peut augmenter le risque d'acidose lactique (veuillez-vous reporter à la rubrique 4).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de débiter une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas prendre ce médicament pendant une grossesse ou si vous allaitez. Voir rubrique 2 « **Ne prenez jamais Janumet** ».

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament n'a pas d'effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des cas d'étourdissements et de somnolence ont été rapportés avec la sitagliptine, pouvant altérer votre aptitude à la conduite de véhicules ou à l'utilisation de machines.

La prise de ce médicament en association avec des médicaments appelés sulfamides hypoglycémisants ou avec de l'insuline peut provoquer une hypoglycémie, et peut ainsi diminuer votre aptitude à la conduite de véhicules et à l'utilisation de machines ou à travailler sans appui sûr.

3. Comment prendre Janumet ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien.

- Prenez un comprimé :
 - deux fois par jour, par voie orale
 - au cours d'un repas pour diminuer le risque de troubles de l'estomac.
- Votre médecin pourra juger nécessaire d'augmenter la posologie pour équilibrer votre taux de sucre dans le sang.

Pendant le traitement par ce médicament, vous devez poursuivre le régime alimentaire recommandé par votre médecin et veiller à ce que votre consommation de glucides soit répartie régulièrement sur la journée.

Il est peu probable que ce médicament, administré seul, entraîne un taux de sucre trop faible dans le sang (hypoglycémie). Lorsque ce médicament est utilisé avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline, une hypoglycémie peut survenir et votre médecin peut diminuer la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline.

Parfois, vous devrez peut-être arrêter de prendre votre médicament pendant une courte période. Demandez à votre médecin ce que vous devez faire si :

- vous souffrez d'une affection qui peut s'accompagner d'une déshydratation (perte importante de liquide), par exemple des nausées avec des vomissements importants, des diarrhées ou une fièvre, ou si vous buvez beaucoup moins de liquides que normalement
- vous devez subir une intervention chirurgicale
- vous devez recevoir une injection de colorant ou de produit de contraste pour un examen radiologique

Si vous avez pris plus de Janumet que vous n'auriez dû

Si vous avez pris une dose de ce médicament plus forte que la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin. Allez à l'hôpital si vous avez des symptômes d'acidose lactique tels qu'une sensation de froid ou de malaise, des nausées ou vomissements importants, des maux d'estomac, une perte de poids inexplicquée, des crampes musculaires ou une respiration rapide.

Si vous oubliez de prendre Janumet

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Si vous ne vous en rendez compte qu'au moment de prendre la dose suivante, sautez la dose omise et reprenez votre schéma habituel d'administration. Ne prenez pas de dose double de ce médicament pour compenser la dose que vous avez oubliée.

Si vous arrêtez de prendre Janumet

Continuez à prendre ce médicament aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit pour maintenir le contrôle de votre sucre dans le sang. Vous ne devez pas arrêter de prendre ce médicament sans en avoir parlé à votre médecin au préalable. Si vous arrêtez de prendre Janumet, votre taux de sucre peut augmenter à nouveau.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

ARRETEZ de prendre Janumet et contactez immédiatement un médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants :

- douleur intense et persistante dans l'abdomen (au niveau de l'estomac) pouvant s'étendre jusqu'à votre dos, avec ou sans nausées et vomissements, car celle-ci pourrait être le signe d'une inflammation du pancréas (pancréatite).

Très rarement (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 10 000), les patients traités par la metformine (une des substances actives de Janumet) ont présenté un état grave appelé acidose lactique (trop grande quantité d'acide lactique dans le sang). Ceci est plus fréquent chez les patients dont les reins ne

fonctionnent pas correctement. Arrêtez de prendre ce médicament et consultez immédiatement un médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants :

- nausées ou vomissements, maux d'estomac (douleurs abdominales), crampes musculaires, perte de poids inexplicée, respiration rapide et sensation de froid ou de malaise.

Si vous avez une réaction allergique grave (fréquence indéterminée), incluant éruption cutanée, urticaire, cloques sur la peau / desquamation de la peau et gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge qui peut provoquer une difficulté à respirer ou à avaler, arrêtez de prendre ce médicament et contactez immédiatement votre médecin. Votre médecin pourra vous prescrire un traitement pour votre réaction allergique et un médicament différent pour votre diabète.

Certains patients traités par la metformine ont présenté les effets indésirables suivants après le début du traitement par la sitagliptine :

Fréquents (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 10) : hypoglycémie, nausées, flatulence, vomissements

Peu fréquents (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 100) : maux d'estomac, diarrhée, constipation, somnolence

Certains patients ont présenté des diarrhées, nausées, flatulence, constipation, maux d'estomac ou vomissements au début du traitement par l'association sitagliptine/metformine (fréquent).

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par ce médicament en association à un sulfamide hypoglycémiant tel que glimépiride :

Très fréquents (peut concerner plus d'1 patient sur 10) : hypoglycémie

Fréquents : constipation

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par ce médicament en association à la pioglitazone :

Fréquents : gonflement des mains ou des jambes

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par ce médicament en association à l'insuline :

Très fréquents : hypoglycémie

Peu fréquents : bouche sèche, maux de tête

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants dans les études cliniques au cours du traitement par la sitagliptine seule (l'un des composants de Janumet), ou après l'autorisation de mise sur le marché de Janumet ou de la sitagliptine seule ou avec d'autres antidiabétiques :

Fréquents : hypoglycémie, maux de tête, infection des voies respiratoires supérieures, nez encombré ou qui coule et mal de gorge, arthrose, douleur des bras ou des jambes

Peu fréquents : étourdissements, constipation, démangeaisons

Fréquence indéterminée : problèmes rénaux (nécessitant parfois le recours à la dialyse), vomissements, douleurs articulaires, douleurs musculaires, douleurs dorsales, maladie pulmonaire interstitielle

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la metformine seule :

Très fréquents : nausées, vomissements, diarrhées, maux d'estomac et perte d'appétit. Ces symptômes peuvent apparaître en début de traitement par la metformine et disparaissent habituellement par la suite

Fréquents : goût métallique

Très rares : diminution du taux de vitamine B12, hépatite (maladie de foie), urticaire, rougeur de la peau (éruption cutanée) ou démangeaisons

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Janumet

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la plaquette thermoformée et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Janumet

- Les substances actives sont la sitagliptine et la metformine. Chaque comprimé pelliculé (comprimé) contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.
- Les autres composants sont : Le noyau du comprimé contient : cellulose microcristalline (E460), povidone K 29/32 (E1201), laurylsulfate de sodium et fumarate de stéaryle sodique. De plus, le pelliculage contient : poly(alcool vinylique), macrogol 3350, talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer noir (E172).

Qu'est-ce que Janumet et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur rose, portant l'inscription « 515 » sur une face.

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PE/PVDC et aluminium). Boîtes de 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 comprimés pelliculés, conditionnement multiple contenant 196 (2 étuis de 98) et 168 (2 étuis de 84) comprimés pelliculés. Boîte de 50 x 1 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée unitaire prédécoupée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'AMM

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

Fabricant

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN, Haarlem

Pays-Bas

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : information du patient

Janumet 50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés sitagliptine/chlorhydrate de metformine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Janumet et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Janumet
3. Comment prendre Janumet
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Janumet
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Janumet et dans quel cas est-il utilisé ?

Janumet contient deux médicaments différents appelés sitagliptine et metformine.

- la sitagliptine appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la DPP-4 (inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4)
- la metformine appartient à une classe de médicaments appelés biguanides.

Ils agissent ensemble pour équilibrer le taux de sucre dans le sang chez les patients adultes atteints d'une forme de diabète appelée « diabète de type 2 ». Ce médicament aide à augmenter les taux d'insuline produits après un repas et diminue la quantité de sucre produite par votre corps.

Associé au régime alimentaire et à l'exercice physique, ce médicament aide à diminuer votre taux de sucre dans le sang. Ce médicament peut être utilisé seul ou avec certains autres médicaments antidiabétiques (insuline, sulfamides hypoglycémifiants ou glitazones).

Qu'est-ce que le diabète de type 2 ?

Le diabète de type 2 est une maladie dans laquelle votre organisme ne produit pas assez d'insuline et où l'insuline produite par votre corps n'agit pas comme elle le devrait. Il se peut également que votre organisme produise trop de sucre. Dans ce cas, le sucre (glucose) s'accumule dans le sang. Cela peut conduire à des problèmes médicaux graves tels que maladie cardiaque, maladie rénale, cécité et amputation.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Janumet ?

Ne prenez jamais Janumet :

- si vous êtes allergique à la sitagliptine ou à la metformine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)

- si vous avez une acidocétose diabétique (une complication du diabète se manifestant par une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements) ou si vous avez des antécédents de coma diabétique
- si vous avez des problèmes rénaux
- si vous avez une infection grave ou si vous êtes déshydraté
- si vous devez subir des examens radiologiques avec injection d'un produit de contraste (colorant). Vous devez arrêter de prendre Janumet au moment de l'examen et pendant 2 jours ou plus après en suivant les indications de votre médecin, selon la façon dont vos reins fonctionnent
- si vous avez eu récemment une crise cardiaque ou si vous avez des problèmes circulatoires graves, tels que « choc » ou difficultés respiratoires
- si vous avez des problèmes hépatiques
- si vous consommez des quantités excessives d'alcool (tous les jours ou seulement de temps en temps)
- si vous allaitez

Ne prenez pas Janumet si l'un des points ci-dessus vous concerne et parlez à votre médecin des autres façons de contrôler votre diabète. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Janumet.

Avertissements et précautions

Des cas d'inflammation du pancréas (pancréatite) ont été rapportés chez des patients traités par Janumet (voir rubrique 4).

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Janumet:

- si vous avez ou avez eu une maladie du pancréas (telle qu'une pancréatite)
- si vous avez ou avez eu des calculs biliaires, une dépendance à l'alcool ou des taux de triglycérides (une forme de graisse) très élevés dans votre sang. Ces pathologies peuvent augmenter votre risque d'avoir une pancréatite (voir rubrique 4)
- si vous souffrez de diabète de type 1, parfois appelé diabète insulino-dépendant
- si vous avez une acidocétose diabétique (une complication du diabète avec des taux de sucre élevés dans le sang, une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements)
- si vous présentez certains des symptômes suivants : sensation de froid ou de malaise, nausées ou vomissements sévères, douleurs d'estomac, perte de poids inexplicée, crampes musculaires ou respiration rapide. Le chlorhydrate de metformine, l'un des composants contenus dans Janumet, peut provoquer un effet indésirable rare mais grave appelé acidose lactique (accumulation d'acide lactique dans le sang) qui peut entraîner le décès. L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital. Si vous présentez certains des symptômes d'acidose lactique, vous devez arrêter de prendre Janumet et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4)
- si vous avez ou avez eu une réaction allergique à la sitagliptine, à la metformine ou à Janumet (voir rubrique 4)
- si vous prenez un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline, médicaments antidiabétiques, en même temps que Janumet, car il existe un risque d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang). Votre médecin pourra diminuer la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline
- si vous allez subir une opération chirurgicale sous anesthésie générale, spinale ou épidurale. Vous devrez peut-être arrêter de prendre Janumet pendant 48 heures avant et après l'intervention

Si vous n'êtes pas certain(e) que l'un des points ci-dessus vous concerne, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Janumet.

Pendant votre traitement par Janumet, votre médecin contrôlera votre fonction rénale au moins une fois par an et plus souvent si vous êtes âgé ou si votre fonction rénale est à la limite de la normale ou susceptible de se détériorer.

Enfants et adolescents

Les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans ne doivent pas utiliser ce médicament. L'efficacité et la sécurité d'emploi de ce médicament n'ont pas été démontrées chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Janumet

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Les médicaments suivants sont particulièrement importants :

- les médicaments (administrés par la bouche, en inhalation ou par injection) utilisés pour traiter les maladies accompagnées d'une inflammation, telles que l'asthme et l'arthrite (corticoïdes)
- certains médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine)
- les médicaments qui augmentent la production d'urine (diurétiques)
- certains médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme (β -sympathomimétiques)
- les produits de contraste à base d'iode ou les médicaments contenant de l'alcool
- certains médicaments utilisés pour traiter les troubles de l'estomac tels que la cimétidine
- la digoxine (pour traiter les battements du cœur irréguliers et d'autres problèmes cardiaques). Une vérification des taux de digoxine dans votre sang peut être nécessaire en cas d'association avec Janumet.

Janumet avec de l'alcool

Evitez de boire de l'alcool pendant le traitement par Janumet car l'alcool peut augmenter le risque d'acidose lactique (veuillez-vous reporter à la rubrique 4).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de débiter une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas prendre ce médicament pendant une grossesse ou si vous allaitez. Voir rubrique 2 « **Ne prenez jamais Janumet** »

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament n'a pas d'effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des cas d'étourdissements et de somnolence ont été rapportés avec la sitagliptine, pouvant altérer votre aptitude à la conduite de véhicules ou à l'utilisation de machines.

La prise de ce médicament en association avec des médicaments appelés sulfamides hypoglycémisants ou avec de l'insuline peut provoquer une hypoglycémie, et peut ainsi diminuer votre aptitude à la conduite de véhicules et à l'utilisation de machines ou à travailler sans appui sûr.

3. Comment prendre Janumet ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien.

- Prenez un comprimé :
 - deux fois par jour, par voie orale
 - au cours d'un repas pour diminuer le risque de troubles de l'estomac.
- Votre médecin pourra juger nécessaire d'augmenter la posologie pour équilibrer votre taux de sucre dans le sang.

Pendant le traitement par ce médicament, vous devez poursuivre le régime alimentaire recommandé par votre médecin et veiller à ce que votre consommation de glucides soit répartie régulièrement sur la journée.

Il est peu probable que ce médicament, administré seul, entraîne un taux de sucre trop faible dans le sang (hypoglycémie). Lorsque ce médicament est utilisé avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline, une hypoglycémie peut survenir et votre médecin peut diminuer la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline.

Parfois, vous devrez peut-être arrêter de prendre votre médicament pendant une courte période. Demandez à votre médecin ce que vous devez faire si :

- vous souffrez d'une affection qui peut s'accompagner d'une déshydratation (perte importante de liquide), par exemple des nausées avec des vomissements importants, des diarrhées ou une fièvre, ou si vous buvez beaucoup moins de liquides que normalement
- vous devez subir une intervention chirurgicale
- vous devez recevoir une injection de colorant ou de produit de contraste pour un examen radiologique

Si vous avez pris plus de Janumet que vous n'auriez dû

Si vous avez pris une dose de ce médicament plus forte que la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin. Allez à l'hôpital si vous avez des symptômes d'acidose lactique tels qu'une sensation de froid ou de malaise, des nausées ou vomissements importants, des maux d'estomac, une perte de poids inexplicée, des crampes musculaires ou une respiration rapide.

Si vous oubliez de prendre Janumet

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Si vous ne vous en rendez compte qu'au moment de prendre la dose suivante, sautez la dose omise et reprenez votre schéma habituel d'administration. Ne prenez pas de dose double de ce médicament pour compenser la dose que vous avez oubliée.

Si vous arrêtez de prendre Janumet

Continuez à prendre ce médicament aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit pour maintenir le contrôle de votre sucre dans le sang. Vous ne devez pas arrêter de prendre ce médicament sans en avoir parlé à votre médecin au préalable. Si vous arrêtez de prendre Janumet, votre taux de sucre peut augmenter à nouveau.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

ARRETEZ de prendre Janumet et contactez immédiatement un médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants :

- douleur intense et persistante dans l'abdomen (au niveau de l'estomac) pouvant s'étendre jusqu'à votre dos, avec ou sans nausées et vomissements, car celle-ci pourrait être le signe d'une inflammation du pancréas (pancréatite).

Très rarement (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 10 000), les patients traités par la metformine (une des substances actives de Janumet) ont présenté un état grave appelé acidose lactique (trop grande quantité d'acide lactique dans le sang). Ceci est plus fréquent chez les patients dont les reins ne

fonctionnent pas correctement. Arrêtez de prendre ce médicament et consultez immédiatement un médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants :

- nausées ou vomissements, maux d'estomac (douleurs abdominales), crampes musculaires, perte de poids inexplicée, respiration rapide et sensation de froid ou de malaise.

Si vous avez une réaction allergique grave (fréquence indéterminée), incluant éruption cutanée, urticaire, cloques sur la peau / desquamation de la peau et gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge qui peut provoquer une difficulté à respirer ou à avaler, arrêtez de prendre ce médicament et contactez immédiatement votre médecin. Votre médecin pourra vous prescrire un traitement pour votre réaction allergique et un médicament différent pour votre diabète.

Certains patients traités par la metformine ont présenté les effets indésirables suivants après le début du traitement par la sitagliptine :

Fréquents (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 10) : hypoglycémie, nausées, flatulence, vomissements

Peu fréquents (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 100) : maux d'estomac, diarrhée, constipation, somnolence

Certains patients ont présenté des diarrhées, nausées, flatulence, constipation, maux d'estomac ou vomissements au début du traitement par l'association sitagliptine/metformine (fréquent).

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par ce médicament en association à un sulfamide hypoglycémiant tel que glimépiride :

Très fréquents (peut concerner plus d'1 patient sur 10) : hypoglycémie

Fréquents : constipation

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par ce médicament en association à la pioglitazone :

Fréquents : gonflement des mains ou des jambes

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par ce médicament en association à l'insuline :

Très fréquents : hypoglycémie

Peu fréquents : bouche sèche, maux de tête

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants dans les études cliniques au cours du traitement par la sitagliptine seule (l'un des composants de Janumet), ou après l'autorisation de mise sur le marché de Janumet ou de la sitagliptine seule ou avec d'autres antidiabétiques :

Fréquents : hypoglycémie, maux de tête, infection des voies respiratoires supérieures, nez encombré ou qui coule et mal de gorge, arthrose, douleur des bras ou des jambes

Peu fréquents : étourdissements, constipation, démangeaisons

Fréquence indéterminée : problèmes rénaux (nécessitant parfois le recours à la dialyse), vomissements, douleurs articulaires, douleurs musculaires, douleurs dorsales, maladie pulmonaire interstitielle

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la metformine seule :

Très fréquents : nausées, vomissements, diarrhées, maux d'estomac et perte d'appétit. Ces symptômes peuvent apparaître en début de traitement par la metformine et disparaissent habituellement par la suite

Fréquents : goût métallique

Très rares : diminution du taux de vitamine B12, hépatite (maladie de foie), urticaire, rougeur de la peau (éruption cutanée) ou démangeaisons

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Janumet

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la plaquette thermoformée et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Janumet

- Les substances actives sont la sitagliptine et la metformine. Chaque comprimé pelliculé (comprimé) contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.
- Les autres composants sont : Le noyau du comprimé contient : cellulose microcristalline (E460), povidone K 29/32 (E1201), laurylsulfate de sodium et fumarate de stéaryle sodique. De plus, le pelliculage contient : poly(alcool vinylique), macrogol 3350, talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer noir (E172).

Qu'est-ce que Janumet et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur rouge, portant l'inscription « 577 » sur une face.

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PE/PVDC et aluminium). Boîtes de 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 comprimés pelliculés, conditionnement multiple contenant 196 (2 étuis de 98) et 168 (2 étuis de 84) comprimés pelliculés. Boîte de 50 x 1 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée unitaire prédécoupée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'AMM

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

Fabricant

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN, Haarlem

Pays-Bas

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.