Janumet

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Janumet 50 mg/850 mg, comprimés pelliculés
Janumet 50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Janumet 50 mg/850 mg, comprimés pelliculés
Chaque comprimé contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Janumet 50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés
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).

Janumet 50 mg/850 mg, comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur rose portant l'inscription « 515 » sur une face.

Janumet 50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur rouge portant l'inscription « 577 » sur une face.

4. INFORMATIONS 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 (PPARγ) (thiazolidinedione) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de l'agoniste des récepteurs PPARγ 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.

Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG ≥ 90 mL/min)

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 PPARγ 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 (débit de filtration glomérulaire [DFG] ≥ 60 mL/min). Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

La dose journalière maximale de metformine doit, de préférence, être répartie en 2 à 3 prises quotidiennes. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être évalués avant d'envisager l'initiation d'un traitement par la metformine chez les patients avec un DFG < 60 mL/min.

Si aucun dosage adéquat de Janumet n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe.

DFG mL/min	Metformine	Sitagliptine
60-89	*La dose journalière maximale est de 3 000 mg Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.*	*La dose quotidienne maximale est de 100 mg.*
45-59	*La dose journalière maximale est de 2 000 mg La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.*	*La dose quotidienne maximale est de 100 mg.*
30-44	*La dose journalière maximale est de 1 000 mg La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.*	*La dose quotidienne maximale est de 50 mg.*
< 30	*La metformine est contre-indiquée.*	*La dose quotidienne maximale est de 25 mg.*

Insuffisance hépatique
Janumet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 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).

Population pédiatrique
Janumet ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de 10 ans à 17 ans en raison d'une efficacité insuffisante. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. Janumet n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 10 ans.

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) ;
- tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique) ;
- précoma diabétique ;
- insuffisance rénale sévère (DFG <30 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, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidosique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin (< 7,35), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (>5 mmol/l) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Patients présentant une maladie mitochondriale connue ou suspectée :
Chez les patients présentant une maladie mitochondriale connue telle que le syndrome d'encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique et pseudo-épisodes vasculaires cérébraux (MELAS) et le diabète avec surdité de transmission maternelle (MIDD), la metformine n'est pas recommandée en raison du risque d'exacerbation de l'acidose lactique et de complications neurologiques pouvant conduire à une aggravation de la maladie.

En cas de signes et symptômes évocateurs du syndrome MELAS ou du MIDD après la prise de metformine, le traitement par la metformine doit être interrompu immédiatement et un bilan diagnostique doit être réalisé rapidement.

Fonction rénale
Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (voir rubrique 4.2). La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 mL/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

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).

Pemphigoïde bulleuse
Depuis la commercialisation, des cas de pemphigoïde bulleuse ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la DPP-4, dont la sitagliptine. En cas de suspicion d'une pemphigoïde bulleuse, Janumet doit être arrêté.

Interventions chirurgicales
La metformine doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Administration de produits de contraste iodés
L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entrainera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques 4.3 et 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.

Carence en vitamine B12
La metformine peut réduire les taux sériques de vitamine B12. Le risque de faibles taux de vitamine B12 augmente avec la dose de metformine, la durée du traitement et/ou chez les patients présentant des facteurs de risque connus pour entraîner une carence en vitamine B12. En cas de suspicion de carence en vitamine B12 (telle qu'une anémie ou une neuropathie), les taux sériques de vitamine B12 doivent être contrôlés. Une surveillance régulière de la vitamine B12 peut être nécessaire chez les patients avec des facteurs de risque de carence en vitamine B12. Le

traitement par la metformine doit être poursuivi tant qu'il est toléré et qu'il n'est pas contre-indiqué, et un traitement correctif approprié de la carence en vitamine B12 doit être prescrit conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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.

Utilisations concomitantes déconseillées

Alcool
Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.

Produits de contraste iodés
La metformine doit être arrêtée avant, ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques 4.3 et 4.4.

Associations nécessitant des précautions d'emploi
Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple, les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

L'utilisation concomitante de médicaments interférant avec les systèmes de transport tubulaire rénaux communs impliqués dans l'élimination rénale de la metformine (par exemple les inhibiteurs du système de transport cationique organique-2 [OCT2] / les inhibiteurs de MATE [multidrug and toxin extrusion] tels que la ranolazine, le vandétanib, le dolutégravir et la cimétidine) peut augmenter l'exposition systémique à la metformine et le risque d'acidose lactique. Les bénéfices et les risques de ces associations doivent être pris en considération. Il convient de contrôler étroitement la glycémie, d'adapter la dose dans l'intervalle posologique recommandé et d'envisager une modification du traitement antidiabétique lorsque de tels produits sont co-administrés.

Les glucocorticoïdes (systémiques et topiques), les bêta-2 agonistes et les diurétiques possèdent une activité hyperglycémiante 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 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
Aucune étude clinique thérapeutique n'a été menée 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 %).

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau
Sitagliptine et metformine
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 (≥1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥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 hématologiques et du système lymphatique	
thrombopénie	Rare

Affections du système immunitaire	
réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques*,†	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
hypoglycémie†	Fréquent
diminution/carence en vitamine B12†	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.
‡ Voir *Etude de sécurité cardiovasculaire TECOS* ci-après.

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). 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.

Population pédiatrique
Dans les études cliniques conduites avec Janumet chez des patients pédiatriques âgés de 10 ans à 17 ans et présentant un diabète de type 2, le profil des effets indésirables était généralement comparable à celui observé chez les adultes. Chez les patients pédiatriques sous insuline ou non, la sitagliptine a été associée à un risque accru d'hypoglycémie.

Etude de sécurité cardiovasculaire TECOS
L'étude TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) a inclus dans la population en intention de traiter 7 332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) était ≥ 30 et <50 mL/min/1,73 m^2), et 7 339 patients recevant le placebo. Les deux traitements étaient ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA_{1c} et les facteurs de risque cardiovasculaire. L'incidence globale des évènements indésirables graves a été similaire entre les patients recevant la sitagliptine et ceux recevant le placebo.

Dans la population en intention de traiter, parmi les patients sous insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 2,7 % chez les patients traités par sitagliptine et de 2,5 % chez les patients recevant le placebo ; parmi les patients qui n'étaient ni sous insuline ni sous sulfamides hypoglycémiants à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 1,0 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,7 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence des pancréatites confirmées par adjudication a été de 0,3 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,2 % chez les patients recevant le placebo.

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: **en Belgique** : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be, **au Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Au cours des études cliniques contrôlées conduites 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Janumet associe deux médicaments antihyperglycémiants 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 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 hypoglycémiants ou des méglitinides, des biguanides, des agonistes des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxysomes gamma (PPARγ), 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, la sitagliptine, utilisée en monothérapie ou en association, a amélioré le contrôle de la glycémie chez les patients adultes présentant un diabète de type 2.

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 PPARγ
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 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 antihyperglycémiants, 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 néoglucogenèse 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 hypoglycémiants 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 hypoglycémiants 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).

L'étude TECOS était une étude randomisée réalisée chez 14 671 patients, dans la population en intention de traiter, avec un taux de HbA_{1c} compris entre ≥ 6,5 et 8,0 % et présentant une maladie cardiovasculaire avérée, avec 7 332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) était ≥30 et <50 mL/min/1,73 m^2), et 7339 patients recevant le placebo. Les deux traitements ont été ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA_{1c} et les facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients présentant un DFGe <30 mL/min/1,73 m^2 n'ont pas été inclus dans cette étude. La population étudiée comprenait 2 004 patients âgés de ≥ 75 ans et 3 324 patients présentant une insuffisance rénale (DFGe <60 mL/min/1,73 m^2).

Au cours de l'étude, la différence globale moyenne (ET) estimée des variations du taux de l'HbA_{1c} entre les groupes sitagliptine et placebo était de 0,29 % (0,01), IC 95 % (-0,32 ; -0,27) ; p <0,001.

Le critère de jugement cardiovasculaire principal était le délai de survenue du premier événement du critère composite : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable. Les critères de jugement cardiovasculaires secondaires étaient le délai de survenue du premier événement du critère composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal ou l'accident vasculaire cérébral non fatal ; le délai de première survenue de chacun des événements du critère composite principale ; le délai de survenue de décès toutes causes ; et le délai de survenue des hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive.

Après un suivi médian de 3 ans, la sitagliptine, ajoutée au traitement habituel, n'a augmenté ni le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs ni le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport au traitement habituel sans sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2 (Tableau 3).

Tableau 3 : Taux d'incidence des critères de jugement cardiovasculaires principal et secondaire

	Sitagliptine 100 mg		Placebo			
	N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients - années*	N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients - années *	Hazard Ratio (IC 95%)	Valeur de p†
Analyse dans la population en intention de traiter						
Nombre de patients	**7 332**		**7 339**			
Critère composite principal (Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Critère composite secondaire (Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Autres critères secondaires						
Décès d'origine cardiovasculaire	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Infarctus du myocarde (fatal ou non fatal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Accident vasculaire cérébral (fatal ou non fatal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalisation pour angor instable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Décès toutes causes	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque ‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

*Le taux d'incidence pour 100 patients - années est calculé ainsi : 100 × (nombre total de patients avec ≥ 1 événement pendant la période d'exposition éligible par nombre total de patients-années de suivi).
†Basé sur un modèle de Cox stratifié par région. Pour les critères composites, les valeurs p correspondent à un test de non-infériorité cherchant à démontrer que le Hazard Ratio est inférieur à 1,3. Pour tous les autres critères d'évaluation, les valeurs p correspondent à un test de la différence des taux d'incidence.
‡L'analyse des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été ajustée en fonction des antécédents d'insuffisance cardiaque à l'inclusion.

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).

La sécurité et l'efficacité de l'ajout de la sitagliptine chez des patients pédiatriques âgés de 10 ans à 17 ans, présentant un diabète de type 2 et une glycémie non contrôlée sous metformine, avec ou sans insuline, ont été évaluées dans deux études durant 54 semaines. L'ajout de la sitagliptine (administrée sous forme de sitagliptine + metformine ou sitagliptine + metformine à libération prolongée (LP)) a été comparé à l'ajout d'un placebo à la metformine ou à la metformine LP.

Alors que la supériorité de la sitagliptine + metformine / sitagliptine + metformine LP par rapport à la metformine a été démontrée sur la réduction de l'HbA_{1c} à la semaine 20 de l'analyse combinée de ces deux études, les résultats des études individuelles étaient discordants. De plus, une meilleure efficacité de la sitagliptine + metformine / sitagliptine + metformine LP comparée à la metformine n'a pas été observée à la semaine 54. Par conséquent, Janumet ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques âgés de 10 ans à 17 ans en raison d'une efficacité insuffisante (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 µM x 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.

Elimination
Après administration d'une dose orale de [^{14}C]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 légère, modérée et sévère, ainsi que des patients présentant une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse. De plus, les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la sitagliptine chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (y compris l'insuffisance rénale terminale) ont été évalués par rapport aux données pharmacocinétiques de la population.

Comparé aux sujets témoins sains, l'ASC plasmatique de la sitagliptine a été augmentée respectivement d'environ 1,2 fois chez des patients présentant une insuffisance rénale légère (DFG ≥ 60 et < 90 mL/min) et de 1,6 fois chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG ≥ 45 et < 60 mL/min). Dans la mesure où des augmentations de cette ampleur ne sont pas cliniquement pertinentes, l'ajustement de la dose chez ces patients n'est pas nécessaire.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine a été environ doublée chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (DFG ≥ 30 et < 45 mL/min et a été environ multipliée par 4 chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) y compris chez les patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse. 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
La pharmacocinétique de la sitagliptine (à dose unique de 50 mg, 100 mg ou 200 mg) a été étudiée chez des patients pédiatriques (âgés de 10 ans à

17 ans) présentant un diabète de type 2. Dans cette population, l'ASC de la dose ajustée de sitagliptine dans le plasma était d'environ 18% inférieure à celle des patients adultes présentant un diabète de type 2 pour une dose de 100 mg. Aucune étude avec la sitagliptine n'a été réalisée chez des patients pédiatriques âgés de moins de 10 ans.

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 (Vd) 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.

Elimination
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 aucune réaction 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. DONNÉES 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 25°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 MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janumet 50 mg/850 mg, comprimés pelliculés
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

Janumet 50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés
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 PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 juillet 2008
Date de dernier renouvellement : 13 mars 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

05/2025

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