

## **ANNEXE I**

### **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Januvia 25 mg, comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient du phosphate de sitagliptine monohydraté, équivalent à 25 mg de sitagliptine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé rond, de couleur rose portant l'inscription "221" sur une face.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

*Chez les patients diabétiques adultes de type 2, Januvia est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie :*

en monothérapie

- chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.

en bithérapie orale, en association à

- la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.
- un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxyosomes gamma (PPAR $\gamma$ ) (thiazolidinedione), lorsque celui-ci est approprié et que son utilisation en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

en trithérapie orale, en association à

- un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  et à la metformine, lorsque l'agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  est approprié et qu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Januvia est également indiqué en addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

### Posologie

La posologie de Januvia est de 100 mg une fois par jour. Quand Januvia est utilisé en association à la metformine et/ou à un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ , la posologie de la metformine et/ou de l'agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  doit être maintenue, et Januvia administré de façon concomitante.

Quand Januvia est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une dose de Januvia, le patient doit prendre cette dose dès qu'il s'en rend compte. Il ne faut pas prendre une double dose le même jour.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Lorsque l'utilisation de la sitagliptine en association à un autre antidiabétique est envisagée, les précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal doivent être vérifiées.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr]  $\geq 50$  ml/min), aucune adaptation posologique de Januvia n'est nécessaire.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr  $\geq 30$  ml/min et  $< 50$  ml/min), la posologie de Januvia est de 50 mg une fois par jour.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr  $< 30$  ml/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, la posologie de Januvia est de 25 mg une fois par jour. Januvia peut être administré sans tenir compte du moment de la dialyse.

Dans la mesure où la posologie doit être adaptée selon la fonction rénale, l'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation du traitement par Januvia et périodiquement par la suite.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Januvia n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

#### *Sujets âgés*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Il convient d'être prudent chez les patients âgés de plus de 75 ans ; en effet, les données relatives à la sécurité d'emploi sont limitées chez ces patients.

#### *Population pédiatrique*

Januvia n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données de sécurité d'emploi et d'efficacité.

### Mode d'administration

Januvia peut être pris au cours ou en dehors des repas.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubriques 4.4 et 4.8).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Générales

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

#### Pancréatite

Depuis la commercialisation, des effets indésirables à type de pancréatite aiguë ont été spontanément rapportés. 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, Januvia ainsi que les autres médicaments potentiellement responsables doivent être arrêtés.

#### Hypoglycémie en association à d'autres antihyperglycémifiants

Au cours des essais cliniques réalisés avec Januvia soit en monothérapie, soit en association avec des médicaments qui n'entraînent habituellement pas d'hypoglycémie (par exemple metformine et/ou un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ ), l'incidence des hypoglycémies observées avec la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Des hypoglycémies ont été observées lorsque la sitagliptine a été utilisée en association avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémifiant (voir rubrique 4.8). Pour réduire le risque d'hypoglycémie, une posologie plus faible du sulfamide hypoglycémifiant ou de l'insuline peut donc être envisagée (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance rénale

Januvia est excrété par voie rénale. Pour atteindre des concentrations plasmatiques de Januvia similaires à celles obtenues chez les patients ayant une fonction rénale normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère ainsi que chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Lorsque l'utilisation de la sitagliptine en association à un autre antidiabétique est envisagée, les précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal doivent être vérifiées.

#### Réactions d'hypersensibilité

Depuis la commercialisation, il a été rapporté, chez des patients traités par Januvia, 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 Januvia, certains cas apparaissant après la première prise. Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, arrêter Januvia, évaluer les autres causes éventuelles, et instaurer un autre traitement pour le diabète (voir rubrique 4.8).

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

#### Effets d'autres médicaments sur la sitagliptine

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

*Metformine* : chez les patients diabétiques de type 2, l'administration concomitante en doses multiples de 1 000 mg deux fois par jour de metformine et de 50 mg de sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la sitagliptine.

*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.

Des études *in vitro* ont montré que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine est 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 ou 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 pour la glycoprotéine P et le 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*.

#### Effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments

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 a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine et peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P *in vivo*.

*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 Januvia 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.

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de Januvia 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). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. En raison de l'absence de données chez l'Homme, Januvia ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

### Allaitement

On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Les études animales ont montré que la sitagliptine est retrouvée dans le lait maternel. Januvia ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### Fécondité

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**

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

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

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

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 (4,7 % - 13,8 %) et à l'insuline (9,6 %). Dans 11 grands essais cliniques d'une durée allant jusqu'à 2 ans, plus de 3 200 patients ont reçu un traitement par Januvia 100 mg par jour administré seul ou en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine), l'insuline (avec ou sans metformine) ou un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  (avec ou sans metformine). Dans une analyse poolée de 9 de ces essais, le taux d'arrêts de traitement en raison d'effets indésirables a été de 0,8 % avec Januvia 100 mg par jour et de 1,5 % avec les autres traitements.

### Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les effets indésirables sont répertoriés ci-après (Tableau 1) par classe de systèmes d'organes et par fréquence. 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 observés dans les études cliniques *versus* placebo et depuis la commercialisation**

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables par traitement						
	sitagliptine en monothérapie	sitagliptine + metformine	sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant	sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant et metformine	sitagliptine + agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ (pioglitazone)	sitagliptine + agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ (pioglitazone) et metformine	sitagliptine + insuline (+/-) metformine
Moment de l'analyse	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 26	Semaine 24
<b>Infections et infestations</b>							
grippe							Fréquent
infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent*						
rhinopharyngite	Fréquent*						
<b>Affections du système immunitaire</b>							
réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables par traitement						
	sitagliptine en monothérapie	sitagliptine + metformine	sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant	sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant et metformine	sitagliptine + agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ (pioglitazone)	sitagliptine + agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ (pioglitazone) et metformine	sitagliptine + insuline (+/-) metformine
Moment de l'analyse	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 26	Semaine 24
Troubles du métabolisme et de la nutrition							
hypoglycémie <sup>‡</sup>	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux							
céphalées	Fréquent						Fréquent
somnolence		Peu fréquent					
étourdissements	Peu fréquent						
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales							
maladie pulmonaire interstitielle <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée						
Affections gastro-intestinales							
diarrhée		Peu fréquent					
bouche sèche							Peu fréquent
nausées		Fréquent					
flatulence		Fréquent			Fréquent		
constipation	Peu fréquent	Peu fréquent		Fréquent			Peu fréquent
douleur abdominale haute		Peu fréquent					
vomissements	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquent	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>
pancréatite aiguë <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non-fatale <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés							
angio-œdème <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
éruption cutanée <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
urticaire <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
vascularite cutanée <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
Affections musculo-squelettiques et systémiques							
arthrose	Fréquent <sup>*</sup>						
douleur des extrémités	Fréquent <sup>*</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>
arthralgie <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée						
myalgies <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée						
douleur dorsale <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée						
Affections du rein et des voies urinaires							
altération de la fonction rénale <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée						

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables par traitement						
	sitagliptine en monothérapie	sitagliptine + metformine	sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant	sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant et metformine	sitagliptine + agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ (pioglitazone)	sitagliptine + agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ (pioglitazone) et metformine	sitagliptine + insuline (+/-) metformine
Moment de l'analyse	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 26	Semaine 24
insuffisance rénale aiguë <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée						
Troubles généraux et anomalies au site d'administration							
œdème périphérique					Fréquent	Fréquent	
Investigations							
baisse de la glycémie		Peu fréquent			Fréquent		

\* Basé sur l'incidence quel que soit le lien de cause à effet.

<sup>†</sup> Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.

\* Voir rubrique 4.4.

Dans l'ensemble des études cliniques, une légère augmentation du nombre de globules blancs (différence d'environ 200 globules blancs/microlitre *versus* placebo ; valeur moyenne de départ d'environ 6 600 globules blancs/microlitre) a été observée, en raison d'une augmentation du nombre de neutrophiles. Cette observation a été constatée dans la plupart des études mais pas dans toutes. Cette modification des paramètres biologiques n'est pas considérée comme étant cliniquement pertinente.

#### 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 généralement bien tolérées. 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 cliniques 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.

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.

La sitagliptine est peu dialysable. 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.



## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), code ATC : A10BH01.

#### Mécanisme d'action

Januvia appartient à une classe d'hypoglycémisants oraux appelés inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). L'amélioration du contrôle glycémique observée avec ce médicament pourrait s'expliquer par l'augmentation des taux des hormones incrétines actives. Les hormones incrétines, notamment le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP), sont libérées par l'intestin tout au long de la journée et leurs taux augmentent en réponse à un repas. 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 par des voies de signalisation intracellulaire faisant intervenir l'AMP cyclique. Un traitement par le GLP-1 ou par des inhibiteurs de la DPP-4 dans des modèles animaux de diabète de type 2 a amélioré la sensibilité des cellules bêta au glucose et stimulé la biosynthèse et la libération d'insuline. L'augmentation des taux d'insuline entraîne une augmentation de la captation tissulaire du glucose. De plus, le GLP-1 diminue la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas. La diminution des taux de glucagon associée à l'augmentation des taux d'insuline a entraîné une réduction de la production hépatique de glucose, avec pour conséquence une diminution de la glycémie. Les effets du GLP-1 et du GIP sont glucose-dépendants de sorte que lorsque la glycémie est basse, il n'y a pas de stimulation de la libération d'insuline et de suppression de la sécrétion de glucagon par le GLP-1. Pour le GLP-1 et le GIP, la stimulation de la libération d'insuline est accrue lorsque le glucose augmente au-delà des concentrations normales. De plus, le GLP-1 n'altère pas la réponse normale du glucagon à l'hypoglycémie. L'activité du GLP-1 et du GIP est limitée par l'enzyme DPP-4, qui hydrolyse rapidement les hormones incrétines en produits inactifs. La sitagliptine empêche l'hydrolyse des hormones incrétines par la DPP-4, d'où une augmentation des concentrations plasmatiques des formes actives du GLP-1 et du GIP. En augmentant les taux d'incrétines actives, la sitagliptine augmente la libération d'insuline et diminue les taux de glucagon d'une manière glucose-dépendante. Chez les patients diabétiques de type 2 avec hyperglycémie, ces modifications des taux d'insuline et de glucagon conduisent à une diminution du taux d'hémoglobine A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) et une diminution des glycémies à jeun et postprandiale. Le mécanisme d'action glucose-dépendant de la sitagliptine se distingue de celui des sulfamides hypoglycémisants qui augmentent la sécrétion d'insuline même lorsque la glycémie est basse et qui peuvent entraîner une hypoglycémie chez les patients diabétiques de type 2 et chez les sujets normaux. La sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme DPP-4 et n'inhibe pas les enzymes étroitement apparentées DPP-8 ou DPP-9 aux concentrations thérapeutiques.

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, administrée en monothérapie ou en association, a amélioré le contrôle de la glycémie (voir Tableau 2).

Deux études ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de Januvia en monothérapie. Le traitement par 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, en monothérapie, a entraîné des améliorations significatives du taux d'HbA<sub>1c</sub>, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale à 2 heures *versus* placebo dans deux études de 18 semaines et 24 semaines. Une amélioration des

marqueurs intermédiaires de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment- $\beta$* ), 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. Chez les patients traités par Januvia, l'incidence des hypoglycémies observée était similaire à celle observée sous placebo. Dans aucune des études, le poids corporel n'a augmenté par rapport au poids corporel initial au cours du traitement par la sitagliptine comparé à une petite réduction chez les patients ayant reçu le placebo.

Dans deux études de 24 semaines réalisées avec la sitagliptine en ajout soit à la metformine dans l'une, soit à la pioglitazone dans l'autre, l'ajout de 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, a permis d'améliorer significativement les 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 ces études, l'incidence des hypoglycémies rapportées était similaire chez les patients traités par la sitagliptine ou le placebo.

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, soit au glimépiride seul, soit à l'association glimépiride/metformine, a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Le poids corporel a légèrement augmenté chez les patients traités par sitagliptine par rapport à ceux sous placebo.

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.

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 une 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. 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.

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.

**Tableau 2. Taux d'HbA<sub>1c</sub> dans les études versus placebo en monothérapie et en association\***

Etude	Taux d'HbA <sub>1c</sub> initiaux moyens (%)	Variation moyenne des taux d'HbA <sub>1c</sub> par rapport aux valeurs initiales (%) <sup>†</sup>	Variation moyenne des taux d'HbA <sub>1c</sub> par rapport au placebo (%) <sup>†</sup> (IC 95 %)
<b>Etudes en monothérapie</b>			
100 mg de sitagliptine une fois par jour <sup>§</sup> (N = 193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8 ; -0,4)
100 mg de sitagliptine une fois par jour <sup>  </sup> (N = 229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0 ; -0,6)
<b>Etudes en association</b>			
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par la metformine <sup>  </sup> (N = 453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8 ; -0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par la pioglitazone <sup>  </sup> (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9 ; -0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par le glimépiride <sup>  </sup> (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8 ; -0,3)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par l'association glimépiride/metformine <sup>  </sup> (N = 115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1 ; -0,7)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par l'association pioglitazone/metformine <sup>#</sup> (N = 152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0 ; -0,5)
Traitement initial (2 fois par jour) <sup>  </sup> : 50 mg de sitagliptine + 500 mg de metformine (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8 ; -1,3)
Traitement initial (2 fois par jour) <sup>  </sup> : 50 mg de sitagliptine + 1 000 mg de metformine (N = 178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3 ; -1,8)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par insuline (avec ou sans metformine) <sup>  </sup> (N = 305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡,¶</sup> (-0,7 ; -0,4)

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

<sup>†</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction du traitement antihyperglycémiant précédent et de la valeur initiale.

<sup>‡</sup> p < 0,001 comparé au placebo ou au placebo + traitement associé.

<sup>§</sup> Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%) à la semaine 18.

<sup>||</sup> Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%) à la semaine 24.

<sup>#</sup> Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%) à la semaine 26.

<sup>¶</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction de l'utilisation de metformine à la Visite 1 (oui/non), du type d'insuline utilisé à la Visite 1 (prémélangée ou non [d'action intermédiaire ou d'action lente]) et de la valeur initiale. L'analyse par strate (utilisation de metformine et type d'insuline) n'a pas montré de différence significative (p > 0,10).

Une étude de 24 semaines contrôlée versus comparateur actif (metformine) a été réalisée pour comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi de 100 mg de sitagliptine une fois par jour (N = 528) à la metformine (N = 522) chez des patients dont le contrôle de la glycémie est insuffisant avec régime alimentaire et exercice physique et qui n'étaient pas sous traitement contre l'hyperglycémie (depuis au moins 4 mois). La dose moyenne de metformine était approximativement de 1 900 mg par jour. La diminution du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport aux valeurs moyennes initiales de 7,2 % a été de -0,43 % pour la sitagliptine et -0,57 % pour la metformine (analyse-per-protocole). L'incidence globale des effets indésirables gastro-intestinaux considérés comme imputables au traitement a été de 2,7 % chez les patients traités par la sitagliptine et 12,6 % chez ceux traités par la metformine. L'incidence des hypoglycémies n'a pas été significativement différente entre les 2 groupes de traitement (1,3 % pour la sitagliptine et 1,9 % pour la metformine). Le poids corporel a diminué dans les 2 groupes par rapport au poids corporel initial (-0,6 kg pour la sitagliptine et -1,9 kg pour la metformine).

Chez des patients dont la glycémie est insuffisamment contrôlée par la metformine en monothérapie, une étude comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ajout de Januvia 100 mg, une fois par jour, ou de glipizide (un sulfamide hypoglycémiant) a montré que la diminution du taux d'HbA<sub>1c</sub> était similaire pour la sitagliptine et le glipizide. 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 contre un gain de poids significatif chez les patients traités par le glipizide (-1,5 kg *versus* +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. Le taux initial d'HbA<sub>1c</sub> était de 8,74 % 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. 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<sub>1c</sub> chez les patients traités par sitagliptine et insuline (avec ou sans metformine) était -1,31 % comparée à -0,87 % chez les patients traités par placebo et insuline (avec ou sans metformine), soit une différence de -0,45 % [IC à 95 % : -0,60 à -0,29]. L'incidence des hypoglycémies était de 25,2 % chez les patients traités par sitagliptine et insuline (avec ou sans metformine) et de 36,8 % chez les patients traités par placebo et insuline (avec ou sans metformine). La différence était principalement due à un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe placebo ayant présenté 3 épisodes ou plus d'hypoglycémie (9,4 vs 19,2 %). Il n'y avait aucune différence dans l'incidence des hypoglycémies sévères.

Une étude comparant la sitagliptine à la dose de 25 ou 50 mg une fois par jour au glipizide à la dose de 2,5 à 20 mg/jour a été menée chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère. Dans cette étude, 423 patients ayant une insuffisance rénale chronique (taux de filtration glomérulaire estimé < 50 ml/min) ont été inclus. Après 54 semaines, la diminution moyenne des taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport aux valeurs initiales était de -0,76 % pour la sitagliptine et -0,64 % pour le glipizide (analyse-per-protocole). Dans cette étude, le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi de la sitagliptine administrée à la dose de 25 ou 50 mg une fois par jour était généralement similaire à celui observé dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale. L'incidence des hypoglycémies dans le groupe sitagliptine (6,2 %) était significativement plus faible que dans le groupe glipizide (17,0 %). Il y avait également une différence significative entre les groupes en ce qui concerne la modification du poids corporel par rapport au poids corporel initial (-0,6 kg pour la sitagliptine ; +1,2 kg pour le glipizide).

Une autre étude comparant la sitagliptine à la dose de 25 mg une fois par jour au glipizide à la dose de 2,5 à 20 mg/jour a été menée chez 129 patients ayant une insuffisance rénale terminale et suivant une dialyse. Après 54 semaines, la diminution moyenne des taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport aux valeurs initiales était de -0,72 % pour la sitagliptine et -0,87 % pour le glipizide. Dans cette étude, le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi de la sitagliptine administrée à la dose de 25 mg une fois par jour était généralement similaire à celui observé dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale. L'incidence des hypoglycémies n'était pas significativement différente entre les groupes de traitement (6,3 % pour la sitagliptine ; 10,8 % pour le glipizide).

Dans une autre étude réalisée chez 91 patients présentant un diabète de type 2 et une insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine < 50 ml/min), la sécurité d'emploi et la tolérance du traitement par la sitagliptine à la dose de 25 ou 50 mg une fois par jour étaient généralement similaires à celles du placebo. De plus, après 12 semaines, les diminutions moyennes des taux d'HbA<sub>1c</sub> (-0,59 % pour la sitagliptine ; -0,18 % pour le placebo) et de la glycémie à jeun (-25,5 mg/dl pour la sitagliptine ; -3,0 mg/dl pour le placebo) étaient généralement similaires à celles observées dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale (voir rubrique 5.2).

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études dans le diabète de type 2 réalisées avec Januvia dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### 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 Januvia n'ayant pas d'effet sur la pharmacocinétique de la sitagliptine, Januvia peut être administré 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 [<sup>14</sup>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 [<sup>14</sup>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<sub>1/2</sub> 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). Pour atteindre des concentrations plasmatiques de Januvia similaires à celles obtenues chez les patients ayant une fonction rénale normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère ainsi que chez les patients en insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique de Januvia 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 Januvia 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.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

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).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline (E460)  
Hydrogénophosphate de calcium anhydre (E341)  
Croscarmellose sodique (E468)  
Stéarate de magnésium (E470b)  
Fumarate de stéaryle sodique

#### Pelliculage :

Poly(alcool vinylique)  
Macrogol 3350  
Talc (E553b)  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PE/PVDC et aluminium). Boîtes de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimés pelliculés et 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/1/07/383/001  
EU/1/07/383/002  
EU/1/07/383/003  
EU/1/07/383/004  
EU/1/07/383/005  
EU/1/07/383/006  
EU/1/07/383/019  
EU/1/07/383/020

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

Date de première autorisation : 21 mars 2007  
Date de dernier renouvellement : 21 mars 2012

**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**

Januvia 50 mg, comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient du phosphate de sitagliptine monohydraté, équivalent à 50 mg de sitagliptine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé rond, de couleur beige clair portant l'inscription "112" sur une face.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

*Chez les patients diabétiques adultes de type 2, Januvia est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie :*

en monothérapie

- chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.

en bithérapie orale, en association à

- la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.
- un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxyssomes gamma (PPAR $\gamma$ ) (thiazolidinedione), lorsque celui-ci est approprié et que son utilisation en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

en trithérapie orale, en association à

- un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  et à la metformine, lorsque l'agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  est approprié et qu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Januvia est également indiqué en addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

### Posologie

La posologie de Januvia est de 100 mg une fois par jour. Quand Januvia est utilisé en association à la metformine et/ou à un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ , la posologie de la metformine et/ou de l'agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  doit être maintenue, et Januvia administré de façon concomitante.

Quand Januvia est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une dose de Januvia, le patient doit prendre cette dose dès qu'il s'en rend compte. Il ne faut pas prendre une double dose le même jour.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Lorsque l'utilisation de la sitagliptine en association à un autre antidiabétique est envisagée, les précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal doivent être vérifiées.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr]  $\geq 50$  ml/min), aucune adaptation posologique de Januvia n'est nécessaire.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr  $\geq 30$  ml/min et  $< 50$  ml/min), la posologie de Januvia est de 50 mg une fois par jour.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr  $< 30$  ml/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, la posologie de Januvia est de 25 mg une fois par jour. Januvia peut être administré sans tenir compte du moment de la dialyse.

Dans la mesure où la posologie doit être adaptée selon la fonction rénale, l'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation du traitement par Januvia et périodiquement par la suite.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Januvia n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

#### *Sujets âgés*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Il convient d'être prudent chez les patients âgés de plus de 75 ans ; en effet, les données relatives à la sécurité d'emploi sont limitées chez ces patients.

#### *Population pédiatrique*

Januvia n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données de sécurité d'emploi et d'efficacité.

### Mode d'administration

Januvia peut être pris au cours ou en dehors des repas.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubriques 4.4 et 4.8).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Générales

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

#### Pancréatite

Depuis la commercialisation, des effets indésirables à type de pancréatite aiguë ont été spontanément rapportés. 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, Januvia ainsi que les autres médicaments potentiellement responsables doivent être arrêtés.

#### Hypoglycémie en association à d'autres antihyperglycémifiants

Au cours des essais cliniques réalisés avec Januvia soit en monothérapie, soit en association avec des médicaments qui n'entraînent habituellement pas d'hypoglycémie (par exemple metformine et/ou un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ ), l'incidence des hypoglycémies observées avec la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Des hypoglycémies ont été observées lorsque la sitagliptine a été utilisée en association avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémifiant (voir rubrique 4.8). Pour réduire le risque d'hypoglycémie, une posologie plus faible du sulfamide hypoglycémifiant ou de l'insuline peut donc être envisagée (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance rénale

Januvia est excrété par voie rénale. Pour atteindre des concentrations plasmatiques de Januvia similaires à celles obtenues chez les patients ayant une fonction rénale normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère ainsi que chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Lorsque l'utilisation de la sitagliptine en association à un autre antidiabétique est envisagée, les précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal doivent être vérifiées.

#### Réactions d'hypersensibilité

Depuis la commercialisation, il a été rapporté, chez des patients traités par Januvia, 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 Januvia, certains cas apparaissant après la première prise. Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, arrêter Januvia, évaluer les autres causes éventuelles, et instaurer un autre traitement pour le diabète (voir rubrique 4.8).

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

#### Effets d'autres médicaments sur la sitagliptine

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

*Metformine* : chez les patients diabétiques de type 2, l'administration concomitante en doses multiples de 1 000 mg deux fois par jour de metformine et de 50 mg de sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la sitagliptine.

*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.

Des études *in vitro* ont montré que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine est 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 ou 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 pour la glycoprotéine P et le 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*.

#### Effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments

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 a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine et peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P *in vivo*.

*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 Januvia 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.

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de Januvia 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). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. En raison de l'absence de données chez l'Homme, Januvia ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

### Allaitement

On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Les études animales ont montré que la sitagliptine est retrouvée dans le lait maternel. Januvia ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### Fécondité

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**

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

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

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

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 (4,7 % - 13,8 %) et à l'insuline (9,6 %). Dans 11 grands essais cliniques d'une durée allant jusqu'à 2 ans, plus de 3 200 patients ont reçu un traitement par Januvia 100 mg par jour administré seul ou en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine), l'insuline (avec ou sans metformine) ou un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  (avec ou sans metformine). Dans une analyse poolée de 9 de ces essais, le taux d'arrêts de traitement en raison d'effets indésirables a été de 0,8 % avec Januvia 100 mg par jour et de 1,5 % avec les autres traitements.

### Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les effets indésirables sont répertoriés ci-après (Tableau 1) par classe de systèmes d'organes et par fréquence. 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 observés dans les études cliniques *versus* placebo et depuis la commercialisation**

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables par traitement						
	sitagliptine en monothérapie	sitagliptine + metformine	sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant	sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant et metformine	sitagliptine + agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ (pioglitazone)	sitagliptine + agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ (pioglitazone) et metformine	sitagliptine + insuline (+/-) metformine
Moment de l'analyse	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 26	Semaine 24
<b>Infections et infestations</b>							
grippe							Fréquent
infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent*						
rhinopharyngite	Fréquent*						
<b>Affections du système immunitaire</b>							
réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables par traitement						
	sitagliptine en monothérapie	sitagliptine + metformine	sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant	sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant et metformine	sitagliptine + agoniste des récepteurs PPARγ (pioglitazone)	sitagliptine + agoniste des récepteurs PPARγ (pioglitazone) et metformine	sitagliptine + insuline (+/-) metformine
Moment de l'analyse	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 26	Semaine 24
Troubles du métabolisme et de la nutrition							
hypoglycémie <sup>‡</sup>	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux							
céphalées	Fréquent						Fréquent
somnolence		Peu fréquent					
étourdissements	Peu fréquent						
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales							
maladie pulmonaire interstitielle <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée						
Affections gastro-intestinales							
diarrhée		Peu fréquent					
bouche sèche							Peu fréquent
nausées		Fréquent					
flatulence		Fréquent			Fréquent		
constipation	Peu fréquent	Peu fréquent		Fréquent			Peu fréquent
douleur abdominale haute		Peu fréquent					
vomissements	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquent	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>
pancréatite aiguë <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non-fatale <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés							
angio-œdème <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
éruption cutanée <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
urticaire <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
vascularite cutanée <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
Affections musculo-squelettiques et systémiques							
arthrose	Fréquent <sup>*</sup>						
douleur des extrémités	Fréquent <sup>*</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>
arthralgie <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée						
myalgies <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée						
douleur dorsale <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée						
Affections du rein et des voies urinaires							
altération de la fonction rénale <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée						

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables par traitement						
	sitagliptine en monothérapie	sitagliptine + metformine	sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant	sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant et metformine	sitagliptine + agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ (pioglitazone)	sitagliptine + agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ (pioglitazone) et metformine	sitagliptine + insuline (+/-) metformine
Moment de l'analyse	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 26	Semaine 24
insuffisance rénale aiguë <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée						
Troubles généraux et anomalies au site d'administration							
œdème périphérique					Fréquent	Fréquent	
Investigations							
baisse de la glvcémie		Peu fréquent			Fréquent		

<sup>\*</sup> Basé sur l'incidence quel que soit le lien de cause à effet.

<sup>†</sup> Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.

<sup>\*</sup> Voir rubrique 4.4.

Dans l'ensemble des études cliniques, une légère augmentation du nombre de globules blancs (différence d'environ 200 globules blancs/microlitre *versus* placebo ; valeur moyenne de départ d'environ 6 600 globules blancs/microlitre) a été observée, en raison d'une augmentation du nombre de neutrophiles. Cette observation a été constatée dans la plupart des études mais pas dans toutes. Cette modification des paramètres biologiques n'est pas considérée comme étant cliniquement pertinente.

#### 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 généralement bien tolérées. 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 cliniques 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.

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.

La sitagliptine est peu dialysable. 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.



## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), code ATC : A10BH01.

#### Mécanisme d'action

Januvia appartient à une classe d'hypoglycémisants oraux appelés inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). L'amélioration du contrôle glycémique observée avec ce médicament pourrait s'expliquer par l'augmentation des taux des hormones incrétines actives. Les hormones incrétines, notamment le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP), sont libérées par l'intestin tout au long de la journée et leurs taux augmentent en réponse à un repas. 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 par des voies de signalisation intracellulaire faisant intervenir l'AMP cyclique. Un traitement par le GLP-1 ou par des inhibiteurs de la DPP-4 dans des modèles animaux de diabète de type 2 a amélioré la sensibilité des cellules bêta au glucose et stimulé la biosynthèse et la libération d'insuline. L'augmentation des taux d'insuline entraîne une augmentation de la captation tissulaire du glucose. De plus, le GLP-1 diminue la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas. La diminution des taux de glucagon associée à l'augmentation des taux d'insuline a entraîné une réduction de la production hépatique de glucose, avec pour conséquence une diminution de la glycémie. Les effets du GLP-1 et du GIP sont glucose-dépendants de sorte que lorsque la glycémie est basse, il n'y a pas de stimulation de la libération d'insuline et de suppression de la sécrétion de glucagon par le GLP-1. Pour le GLP-1 et le GIP, la stimulation de la libération d'insuline est accrue lorsque le glucose augmente au-delà des concentrations normales. De plus, le GLP-1 n'altère pas la réponse normale du glucagon à l'hypoglycémie. L'activité du GLP-1 et du GIP est limitée par l'enzyme DPP-4, qui hydrolyse rapidement les hormones incrétines en produits inactifs. La sitagliptine empêche l'hydrolyse des hormones incrétines par la DPP-4, d'où une augmentation des concentrations plasmatiques des formes actives du GLP-1 et du GIP. En augmentant les taux d'incrétines actives, la sitagliptine augmente la libération d'insuline et diminue les taux de glucagon d'une manière glucose-dépendante. Chez les patients diabétiques de type 2 avec hyperglycémie, ces modifications des taux d'insuline et de glucagon conduisent à une diminution du taux d'hémoglobine A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) et une diminution des glycémies à jeun et postprandiale. Le mécanisme d'action glucose-dépendant de la sitagliptine se distingue de celui des sulfamides hypoglycémisants qui augmentent la sécrétion d'insuline même lorsque la glycémie est basse et qui peuvent entraîner une hypoglycémie chez les patients diabétiques de type 2 et chez les sujets normaux. La sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme DPP-4 et n'inhibe pas les enzymes étroitement apparentées DPP-8 ou DPP-9 aux concentrations thérapeutiques.

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, administrée en monothérapie ou en association, a amélioré le contrôle de la glycémie (voir Tableau 2).

Deux études ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de Januvia en monothérapie. Le traitement par 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, en monothérapie, a entraîné des améliorations significatives du taux d'HbA<sub>1c</sub>, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale à 2 heures *versus* placebo dans deux études de 18 semaines et 24 semaines. Une amélioration des

marqueurs intermédiaires de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment- $\beta$* ), 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. Chez les patients traités par Januvia, l'incidence des hypoglycémies observée était similaire à celle observée sous placebo. Dans aucune des études, le poids corporel n'a augmenté par rapport au poids corporel initial au cours du traitement par la sitagliptine comparé à une petite réduction chez les patients ayant reçu le placebo.

Dans deux études de 24 semaines réalisées avec la sitagliptine en ajout soit à la metformine dans l'une, soit à la pioglitazone dans l'autre, l'ajout de 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, a permis d'améliorer significativement les 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 ces études, l'incidence des hypoglycémies rapportées était similaire chez les patients traités par la sitagliptine ou le placebo.

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, soit au glimépiride seul, soit à l'association glimépiride/metformine, a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Le poids corporel a légèrement augmenté chez les patients traités par sitagliptine par rapport à ceux sous placebo.

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.

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 une 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. 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.

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.

**Tableau 2. Taux d'HbA<sub>1c</sub> dans les études versus placebo en monothérapie et en association\***

Etude	Taux d'HbA <sub>1c</sub> initiaux moyens (%)	Variation moyenne des taux d'HbA <sub>1c</sub> par rapport aux valeurs initiales (%) <sup>†</sup>	Variation moyenne des taux d'HbA <sub>1c</sub> par rapport au placebo (%) <sup>†</sup> (IC 95 %)
<b>Etudes en monothérapie</b>			
100 mg de sitagliptine une fois par jour <sup>§</sup> (N = 193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8 ; -0,4)
100 mg de sitagliptine une fois par jour <sup>  </sup> (N = 229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0 ; -0,6)
<b>Etudes en association</b>			
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par la metformine <sup>  </sup> (N = 453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8 ; -0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par la pioglitazone <sup>  </sup> (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9 ; -0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par le glimépiride <sup>  </sup> (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8 ; -0,3)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par l'association glimépiride/metformine <sup>  </sup> (N = 115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1 ; -0,7)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par l'association pioglitazone/metformine <sup>#</sup> (N = 152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0 ; -0,5)
Traitement initial (2 fois par jour) <sup>  </sup> : 50 mg de sitagliptine + 500 mg de metformine (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8 ; -1,3)
Traitement initial (2 fois par jour) <sup>  </sup> : 50 mg de sitagliptine + 1 000 mg de metformine (N = 178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3 ; -1,8)

Etude	Taux d'HbA <sub>1c</sub> initiaux moyens (%)	Variation moyenne des taux d'HbA <sub>1c</sub> par rapport aux valeurs initiales (%) <sup>†</sup>	Variation moyenne des taux d'HbA <sub>1c</sub> par rapport au placebo (%) <sup>†</sup> (IC 95 %)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par insuline (avec ou sans metformine) <sup>¶</sup> (N = 305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡,¶</sup> (-0,7 ; -0,4)

\* 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<sub>1c</sub> (%) à la semaine 18.

¶ Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%) à la semaine 24.

# Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%) à la semaine 26.

¶ Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction de l'utilisation de metformine à la Visite 1 (oui/non), du type d'insuline utilisé à la Visite 1 (prémélangée ou non [d'action intermédiaire ou d'action lente]) et de la valeur initiale. L'analyse par strate (utilisation de metformine et type d'insuline) n'a pas montré de différence significative (p > 0,10).

Une étude de 24 semaines contrôlée versus comparateur actif (metformine) a été réalisée pour comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi de 100 mg de sitagliptine une fois par jour (N = 528) à la metformine (N = 522) chez des patients dont le contrôle de la glycémie est insuffisant avec régime alimentaire et exercice physique et qui n'étaient pas sous traitement contre l'hyperglycémie (depuis au moins 4 mois). La dose moyenne de metformine était approximativement de 1 900 mg par jour. La diminution du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport aux valeurs moyennes initiales de 7,2 % a été de -0,43 % pour la sitagliptine et -0,57 % pour la metformine (analyse-per-protocole). L'incidence globale des effets indésirables gastro-intestinaux considérés comme imputables au traitement a été de 2,7 % chez les patients traités par la sitagliptine et 12,6 % chez ceux traités par la metformine. L'incidence des hypoglycémies n'a pas été significativement différente entre les 2 groupes de traitement (1,3 % pour la sitagliptine et 1,9 % pour la metformine). Le poids corporel a diminué dans les 2 groupes par rapport au poids corporel initial (- 0,6 kg pour la sitagliptine et -1,9 kg pour la metformine).

Chez des patients dont la glycémie est insuffisamment contrôlée par la metformine en monothérapie, une étude comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ajout de Januvia 100 mg, une fois par jour, ou de glipizide (un sulfamide hypoglycémiant) a montré que la diminution du taux d'HbA<sub>1c</sub> était similaire pour la sitagliptine et le glipizide. 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 contre un gain de poids significatif chez les patients traités par le glipizide (-1,5 kg *versus* +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. Le taux initial d'HbA<sub>1c</sub> était de 8,74 % 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. 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<sub>1c</sub> chez les patients traités par sitagliptine et insuline (avec ou sans metformine) était -1,31 % comparée à -0,87 % chez les patients traités par placebo et insuline (avec ou sans metformine), soit une différence

de -0,45 % [IC à 95 % : -0,60 à -0,29]. L'incidence des hypoglycémies était de 25,2 % chez les patients traités par sitagliptine et insuline (avec ou sans metformine) et de 36,8 % chez les patients traités par placebo et insuline (avec ou sans metformine). La différence était principalement due à un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe placebo ayant présenté 3 épisodes ou plus d'hypoglycémie (9,4 vs 19,2 %). Il n'y avait aucune différence dans l'incidence des hypoglycémies sévères.

Une étude comparant la sitagliptine à la dose de 25 ou 50 mg une fois par jour au glipizide à la dose de 2,5 à 20 mg/jour a été menée chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère. Dans cette étude, 423 patients ayant une insuffisance rénale chronique (taux de filtration glomérulaire estimé < 50 ml/min) ont été inclus. Après 54 semaines, la diminution moyenne des taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport aux valeurs initiales était de -0,76 % pour la sitagliptine et -0,64 % pour le glipizide (analyse-per-protocole). Dans cette étude, le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi de la sitagliptine administrée à la dose de 25 ou 50 mg une fois par jour était généralement similaire à celui observé dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale. L'incidence des hypoglycémies dans le groupe sitagliptine (6,2 %) était significativement plus faible que dans le groupe glipizide (17,0 %). Il y avait également une différence significative entre les groupes en ce qui concerne la modification du poids corporel par rapport au poids corporel initial (-0,6 kg pour la sitagliptine ; +1,2 kg pour le glipizide).

Une autre étude comparant la sitagliptine à la dose de 25 mg une fois par jour au glipizide à la dose de 2,5 à 20 mg/jour a été menée chez 129 patients ayant une insuffisance rénale terminale et suivant une dialyse. Après 54 semaines, la diminution moyenne des taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport aux valeurs initiales était de -0,72 % pour la sitagliptine et -0,87 % pour le glipizide. Dans cette étude, le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi de la sitagliptine administrée à la dose de 25 mg une fois par jour était généralement similaire à celui observé dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale. L'incidence des hypoglycémies n'était pas significativement différente entre les groupes de traitement (6,3 % pour la sitagliptine ; 10,8 % pour le glipizide).

Dans une autre étude réalisée chez 91 patients présentant un diabète de type 2 et une insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine < 50 ml/min), la sécurité d'emploi et la tolérance du traitement par la sitagliptine à la dose de 25 ou 50 mg une fois par jour étaient généralement similaires à celles du placebo. De plus, après 12 semaines, les diminutions moyennes des taux d'HbA<sub>1c</sub> (-0,59 % pour la sitagliptine ; -0,18 % pour le placebo) et de la glycémie à jeun (-25,5 mg/dl pour la sitagliptine ; -3,0 mg/dl pour le placebo) étaient généralement similaires à celles observées dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale (voir rubrique 5.2).

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études dans le diabète de type 2 réalisées avec Januvia dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### 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 Januvia n'ayant pas d'effet sur la pharmacocinétique de la sitagliptine, Januvia peut être administré 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 [<sup>14</sup>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 [<sup>14</sup>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<sub>1/2</sub> 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). Pour atteindre des concentrations plasmatiques de Januvia similaires à celles obtenues chez les patients ayant une fonction rénale normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère ainsi que chez les patients en insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique de Januvia n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score Child-Pugh  $\leq 9$ ). 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 Januvia 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.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline (E460)  
Hydrogénophosphate de calcium anhydre (E341)  
Croscarmellose sodique (E468)  
Stéarate de magnésium (E470b)  
Fumarate de stéaryle sodique

#### Pelliculage :

Poly(alcool vinylique)  
Macrogol 3350  
Talc (E553b)  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PE/PVDC et aluminium). Boîtes de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimés pelliculés et 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/1/07/383/007  
EU/1/07/383/008  
EU/1/07/383/009  
EU/1/07/383/010  
EU/1/07/383/011  
EU/1/07/383/012  
EU/1/07/383/021  
EU/1/07/383/022

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 21 mars 2007  
Date de dernier renouvellement : 21 mars 2012

## **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**

Januvia 100 mg, comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient du phosphate de sitagliptine monohydraté, équivalent à 100 mg de sitagliptine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé rond, de couleur beige portant l'inscription "277" sur une face.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

*Chez les patients diabétiques adultes de type 2, Januvia est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie :*

en monothérapie

- chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.

en bithérapie orale, en association à

- la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.
- un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxyosomes gamma (PPAR $\gamma$ ) (thiazolidinedione), lorsque celui-ci est approprié et que son utilisation en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

en trithérapie orale, en association à

- un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  et à la metformine, lorsque l'agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  est approprié et qu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Januvia est également indiqué en addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

### Posologie

La posologie de Januvia est de 100 mg une fois par jour. Quand Januvia est utilisé en association à la metformine et/ou à un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ , la posologie de la metformine et/ou de l'agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  doit être maintenue, et Januvia administré de façon concomitante.

Quand Januvia est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une dose de Januvia, le patient doit prendre cette dose dès qu'il s'en rend compte. Il ne faut pas prendre une double dose le même jour.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Lorsque l'utilisation de la sitagliptine en association à un autre antidiabétique est envisagée, les précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal doivent être vérifiées.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr]  $\geq 50$  ml/min), aucune adaptation posologique de Januvia n'est nécessaire.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr  $\geq 30$  ml/min et  $< 50$  ml/min), la posologie de Januvia est de 50 mg une fois par jour.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr  $< 30$  ml/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, la posologie de Januvia est de 25 mg une fois par jour. Januvia peut être administré sans tenir compte du moment de la dialyse.

Dans la mesure où la posologie doit être adaptée selon la fonction rénale, l'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation du traitement par Januvia et périodiquement par la suite.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Januvia n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

#### *Sujets âgés*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Il convient d'être prudent chez les patients âgés de plus de 75 ans ; en effet, les données relatives à la sécurité d'emploi sont limitées chez ces patients.

#### *Population pédiatrique*

Januvia n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données de sécurité d'emploi et d'efficacité.

### Mode d'administration

Januvia peut être pris au cours ou en dehors des repas.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubriques 4.4 et 4.8).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Générales

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

#### Pancréatite

Depuis la commercialisation, des effets indésirables à type de pancréatite aiguë ont été spontanément rapportés. 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, Januvia ainsi que les autres médicaments potentiellement responsables doivent être arrêtés.

#### Hypoglycémie en association à d'autres antihyperglycémiantes

Au cours des essais cliniques réalisés avec Januvia soit en monothérapie, soit en association avec des médicaments qui n'entraînent habituellement pas d'hypoglycémie (par exemple metformine et/ou un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ ), l'incidence des hypoglycémies observées avec la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Des hypoglycémies ont été observées lorsque la sitagliptine a été utilisée en association avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant (voir rubrique 4.8). Pour réduire le risque d'hypoglycémie, une posologie plus faible du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut donc être envisagée (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance rénale

Januvia est excrété par voie rénale. Pour atteindre des concentrations plasmatiques de Januvia similaires à celles obtenues chez les patients ayant une fonction rénale normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère ainsi que chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Lorsque l'utilisation de la sitagliptine en association à un autre antidiabétique est envisagée, les précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal doivent être vérifiées.

#### Réactions d'hypersensibilité

Depuis la commercialisation, il a été rapporté, chez des patients traités par Januvia, 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 Januvia, certains cas apparaissant après la première prise. Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, arrêter Januvia, évaluer les autres causes éventuelles, et instaurer un autre traitement pour le diabète (voir rubrique 4.8).

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

#### Effets d'autres médicaments sur la sitagliptine

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

*Metformine* : chez les patients diabétiques de type 2, l'administration concomitante en doses multiples de 1 000 mg deux fois par jour de metformine et de 50 mg de sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la sitagliptine.

*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.

Des études *in vitro* ont montré que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine est 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 ou 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 pour la glycoprotéine P et le 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*.

#### Effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments

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 a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine et peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P *in vivo*.

*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 Januvia 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.

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de Januvia 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). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. En raison de l'absence de données chez l'Homme, Januvia ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

### Allaitement

On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Les études animales ont montré que la sitagliptine est retrouvée dans le lait maternel. Januvia ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### Fécondité

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**

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

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

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

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 (4,7 % - 13,8 %) et à l'insuline (9,6 %). Dans 11 grands essais cliniques d'une durée allant jusqu'à 2 ans, plus de 3 200 patients ont reçu un traitement par Januvia 100 mg par jour administré seul ou en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine), l'insuline (avec ou sans metformine) ou un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  (avec ou sans metformine). Dans une analyse poolée de 9 de ces essais, le taux d'arrêts de traitement en raison d'effets indésirables a été de 0,8 % avec Januvia 100 mg par jour et de 1,5 % avec les autres traitements.

#### Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les effets indésirables sont répertoriés ci-après (Tableau 1) par classe de systèmes d'organes et par fréquence. 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 observés dans les études cliniques *versus* placebo et depuis la commercialisation**

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables par traitement						
	sitagliptine en monothérapie	sitagliptine + metformine	sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant	sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant et metformine	sitagliptine + agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ (pioglitazone)	sitagliptine + agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ (pioglitazone) et metformine	sitagliptine + insuline (+/-) metformine
Moment de l'analyse	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 26	Semaine 24
<b>Infections et infestations</b>							
grippe							Fréquent
infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent*						
rhinopharyngite	Fréquent*						

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables par traitement						
	sitagliptine en monothérapie	sitagliptine + metformine	sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant	sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant et metformine	sitagliptine + agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ (pioglitazone)	sitagliptine + agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ (pioglitazone) et metformine	sitagliptine + insuline (+/-) metformine
Moment de l'analyse	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 26	Semaine 24
Affections du système immunitaire							
réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
Troubles du métabolisme et de la nutrition							
hypoglycémie <sup>‡</sup>	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux							
céphalées	Fréquent						Fréquent
somnolence		Peu fréquent					
étourdissements	Peu fréquent						
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales							
maladie pulmonaire interstitielle <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée						
Affections gastro-intestinales							
diarrhée		Peu fréquent					
bouche sèche							Peu fréquent
nausées		Fréquent					
flatulence		Fréquent			Fréquent		
constipation	Peu fréquent	Peu fréquent		Fréquent			Peu fréquent
douleur abdominale haute		Peu fréquent					
vomissements	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquent	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>
pancréatite aiguë <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non-fatale <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés							
angio-œdème <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
éruption cutanée <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
urticaire <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
vascularite cutanée <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson <sup>†,‡</sup>	Fréquence indéterminée						
Affections musculo-squelettiques et systémiques							
arthrose	Fréquent*						
douleur des extrémités	Fréquent*	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée <sup>†</sup>
arthralgie <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée						

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables par traitement						
	sitagliptine en monothérapie	sitagliptine + metformine	sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant	sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant et metformine	sitagliptine + agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ (pioglitazone)	sitagliptine + agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ (pioglitazone) et metformine	sitagliptine + insuline (+/-) metformine
Moment de l'analyse	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 26	Semaine 24
myalgies <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée						
douleur dorsale <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée						
Affections du rein et des voies urinaires							
altération de la fonction rénale <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée						
insuffisance rénale aiguë <sup>†</sup>	Fréquence indéterminée						
Troubles généraux et anomalies au site d'administration							
œdème périphérique					Fréquent	Fréquent	
Investigations							
baisse de la glycémie		Peu fréquent			Fréquent		

\* Basé sur l'incidence quel que soit le lien de cause à effet.

<sup>†</sup> Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.

<sup>‡</sup> Voir rubrique 4.4.

Dans l'ensemble des études cliniques, une légère augmentation du nombre de globules blancs (différence d'environ 200 globules blancs/microlitre *versus* placebo ; valeur moyenne de départ d'environ 6 600 globules blancs/microlitre) a été observée, en raison d'une augmentation du nombre de neutrophiles. Cette observation a été constatée dans la plupart des études mais pas dans toutes. Cette modification des paramètres biologiques n'est pas considérée comme étant cliniquement pertinente.

#### 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 généralement bien tolérées. 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 cliniques 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.

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.

La sitagliptine est peu dialysable. 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.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), code ATC : A10BH01.

#### Mécanisme d'action

Januvia appartient à une classe d'hypoglycémisants oraux appelés inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). L'amélioration du contrôle glycémique observée avec ce médicament pourrait s'expliquer par l'augmentation des taux des hormones incrétines actives. Les hormones incrétines, notamment le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP), sont libérées par l'intestin tout au long de la journée et leurs taux augmentent en réponse à un repas. 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 par des voies de signalisation intracellulaire faisant intervenir l'AMP cyclique. Un traitement par le GLP-1 ou par des inhibiteurs de la DPP-4 dans des modèles animaux de diabète de type 2 a amélioré la sensibilité des cellules bêta au glucose et stimulé la biosynthèse et la libération d'insuline. L'augmentation des taux d'insuline entraîne une augmentation de la captation tissulaire du glucose. De plus, le GLP-1 diminue la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas. La diminution des taux de glucagon associée à l'augmentation des taux d'insuline a entraîné une réduction de la production hépatique de glucose, avec pour conséquence une diminution de la glycémie. Les effets du GLP-1 et du GIP sont glucose-dépendants de sorte que lorsque la glycémie est basse, il n'y a pas de stimulation de la libération d'insuline et de suppression de la sécrétion de glucagon par le GLP-1. Pour le GLP-1 et le GIP, la stimulation de la libération d'insuline est accrue lorsque le glucose augmente au-delà des concentrations normales. De plus, le GLP-1 n'altère pas la réponse normale du glucagon à l'hypoglycémie. L'activité du GLP-1 et du GIP est limitée par l'enzyme DPP-4, qui hydrolyse rapidement les hormones incrétines en produits inactifs. La sitagliptine empêche l'hydrolyse des hormones incrétines par la DPP-4, d'où une augmentation des concentrations plasmatiques des formes actives du GLP-1 et du GIP. En augmentant les taux d'incrétines actives, la sitagliptine augmente la libération d'insuline et diminue les taux de glucagon d'une manière glucose-dépendante. Chez les patients diabétiques de type 2 avec hyperglycémie, ces modifications des taux d'insuline et de glucagon conduisent à une diminution du taux d'hémoglobine A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) et une diminution des glycémies à jeun et postprandiale. Le mécanisme d'action glucose-dépendant de la sitagliptine se distingue de celui des sulfamides hypoglycémisants qui augmentent la sécrétion d'insuline même lorsque la glycémie est basse et qui peuvent entraîner une hypoglycémie chez les patients diabétiques de type 2 et chez les sujets normaux. La sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme DPP-4 et n'inhibe pas les enzymes étroitement apparentées DPP-8 ou DPP-9 aux concentrations thérapeutiques.

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, administrée en monothérapie ou en association, a amélioré le contrôle de la glycémie (voir Tableau 2).

Deux études ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de Januvia en monothérapie. Le traitement par 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, en monothérapie, a entraîné des améliorations significatives du taux d'HbA<sub>1c</sub>, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale à 2 heures *versus* placebo dans deux études de 18 semaines et 24 semaines. Une amélioration des marqueurs intermédiaires de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment- $\beta$* ), 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. Chez les patients traités par Januvia, l'incidence des hypoglycémies observée était similaire à celle observée sous placebo. Dans aucune des études, le poids corporel n'a augmenté par rapport au poids corporel initial au cours du traitement par la sitagliptine comparé à une petite réduction chez les patients ayant reçu le placebo.

Dans deux études de 24 semaines réalisées avec la sitagliptine en ajout soit à la metformine dans l'une, soit à la pioglitazone dans l'autre, l'ajout de 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, a permis d'améliorer significativement les 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 ces études, l'incidence des hypoglycémies rapportées était similaire chez les patients traités par la sitagliptine ou le placebo.

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, soit au glimépiride seul, soit à l'association glimépiride/metformine, a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Le poids corporel a légèrement augmenté chez les patients traités par sitagliptine par rapport à ceux sous placebo.

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.

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 une 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. 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.

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.

**Tableau 2. Taux d'HbA<sub>1c</sub> dans les études versus placebo en monothérapie et en association\***

Etude	Taux d'HbA <sub>1c</sub> initiaux moyens (%)	Variation moyenne des taux d'HbA <sub>1c</sub> par rapport aux valeurs initiales (%) <sup>†</sup>	Variation moyenne des taux d'HbA <sub>1c</sub> par rapport au placebo (%) <sup>†</sup> (IC 95 %)
<b>Etudes en monothérapie</b>			
100 mg de sitagliptine une fois par jour <sup>§</sup> (N = 193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8 ; -0,4)
100 mg de sitagliptine une fois par jour <sup>  </sup> (N = 229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0 ; -0,6)
<b>Etudes en association</b>			
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par la metformine <sup>  </sup> (N = 453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8 ; -0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par la pioglitazone <sup>  </sup> (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9 ; -0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par le glimépiride <sup>  </sup> (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8 ; -0,3)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par l'association glimépiride/metformine <sup>  </sup> (N = 115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1 ; -0,7)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par l'association pioglitazone/metformine <sup>#</sup> (N = 152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0 ; -0,5)
Traitement initial (2 fois par jour) <sup>  </sup> : 50 mg de sitagliptine + 500 mg de metformine (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8 ; -1,3)
Traitement initial (2 fois par jour) <sup>  </sup> : 50 mg de sitagliptine + 1 000 mg de metformine (N = 178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3 ; -1,8)

Etude	Taux d'HbA <sub>1c</sub> initiaux moyens (%)	Variation moyenne des taux d'HbA <sub>1c</sub> par rapport aux valeurs initiales (%) <sup>†</sup>	Variation moyenne des taux d'HbA <sub>1c</sub> par rapport au placebo (%) <sup>†</sup> (IC 95 %)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par insuline (avec ou sans metformine) <sup>  </sup> (N = 305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡,¶</sup> (-0,7 ; -0,4)

\* 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<sub>1c</sub> (%) à la semaine 18.

|| Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%) à la semaine 24.

# Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%) à la semaine 26.

¶ Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction de l'utilisation de metformine à la Visite 1 (oui/non), du type d'insuline utilisé à la Visite 1 (prémélangée ou non [d'action intermédiaire ou d'action lente]) et de la valeur initiale. L'analyse par strate (utilisation de metformine et type d'insuline) n'a pas montré de différence significative (p > 0,10).

Une étude de 24 semaines contrôlée versus comparateur actif (metformine) a été réalisée pour comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi de 100 mg de sitagliptine une fois par jour (N = 528) à la metformine (N = 522) chez des patients dont le contrôle de la glycémie est insuffisant avec régime alimentaire et exercice physique et qui n'étaient pas sous traitement contre l'hyperglycémie (depuis au moins 4 mois). La dose moyenne de metformine était approximativement de 1 900 mg par jour. La diminution du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport aux valeurs moyennes initiales de 7,2 % a été de -0,43 % pour la sitagliptine et -0,57 % pour la metformine (analyse-per-protocole). L'incidence globale des effets indésirables gastro-intestinaux considérés comme imputables au traitement a été de 2,7 % chez les patients traités par la sitagliptine et 12,6 % chez ceux traités par la metformine. L'incidence des hypoglycémies n'a pas été significativement différente entre les 2 groupes de traitement (1,3 % pour la sitagliptine et 1,9 % pour la metformine). Le poids corporel a diminué dans les 2 groupes par rapport au poids corporel initial (- 0,6 kg pour la sitagliptine et -1,9 kg pour la metformine).

Chez des patients dont la glycémie est insuffisamment contrôlée par la metformine en monothérapie, une étude comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ajout de Januvia 100 mg, une fois par jour, ou de glipizide (un sulfamide hypoglycémiant) a montré que la diminution du taux d'HbA<sub>1c</sub> était similaire pour la sitagliptine et le glipizide. 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 contre un gain de poids significatif chez les patients traités par le glipizide (-1,5 kg *versus* +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. Le taux initial d'HbA<sub>1c</sub> était de 8,74 % 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. 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<sub>1c</sub> chez les patients traités par sitagliptine et insuline (avec ou sans metformine) était -1,31 % comparée à -0,87 % chez les patients traités par placebo et insuline (avec ou sans metformine), soit une différence

de -0,45 % [IC à 95 % : -0,60 à -0,29]. L'incidence des hypoglycémies était de 25,2 % chez les patients traités par sitagliptine et insuline (avec ou sans metformine) et de 36,8 % chez les patients traités par placebo et insuline (avec ou sans metformine). La différence était principalement due à un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe placebo ayant présenté 3 épisodes ou plus d'hypoglycémie (9,4 vs 19,2 %). Il n'y avait aucune différence dans l'incidence des hypoglycémies sévères.

Une étude comparant la sitagliptine à la dose de 25 ou 50 mg une fois par jour au glipizide à la dose de 2,5 à 20 mg/jour a été menée chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère. Dans cette étude, 423 patients ayant une insuffisance rénale chronique (taux de filtration glomérulaire estimé < 50 ml/min) ont été inclus. Après 54 semaines, la diminution moyenne des taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport aux valeurs initiales était de -0,76 % pour la sitagliptine et -0,64 % pour le glipizide (analyse-per-protocole). Dans cette étude, le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi de la sitagliptine administrée à la dose de 25 ou 50 mg une fois par jour était généralement similaire à celui observé dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale. L'incidence des hypoglycémies dans le groupe sitagliptine (6,2 %) était significativement plus faible que dans le groupe glipizide (17,0 %). Il y avait également une différence significative entre les groupes en ce qui concerne la modification du poids corporel par rapport au poids corporel initial (-0,6 kg pour la sitagliptine ; +1,2 kg pour le glipizide).

Une autre étude comparant la sitagliptine à la dose de 25 mg une fois par jour au glipizide à la dose de 2,5 à 20 mg/jour a été menée chez 129 patients ayant une insuffisance rénale terminale et suivant une dialyse. Après 54 semaines, la diminution moyenne des taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport aux valeurs initiales était de -0,72 % pour la sitagliptine et -0,87 % pour le glipizide. Dans cette étude, le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi de la sitagliptine administrée à la dose de 25 mg une fois par jour était généralement similaire à celui observé dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale. L'incidence des hypoglycémies n'était pas significativement différente entre les groupes de traitement (6,3 % pour la sitagliptine ; 10,8 % pour le glipizide).

Dans une autre étude réalisée chez 91 patients présentant un diabète de type 2 et une insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine < 50 ml/min), la sécurité d'emploi et la tolérance du traitement par la sitagliptine à la dose de 25 ou 50 mg une fois par jour étaient généralement similaires à celles du placebo. De plus, après 12 semaines, les diminutions moyennes des taux d'HbA<sub>1c</sub> (-0,59 % pour la sitagliptine ; -0,18 % pour le placebo) et de la glycémie à jeun (-25,5 mg/dl pour la sitagliptine ; -3,0 mg/dl pour le placebo) étaient généralement similaires à celles observées dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale (voir rubrique 5.2).

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études dans le diabète de type 2 réalisées avec Januvia dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### 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 Januvia n'ayant pas d'effet sur la pharmacocinétique de la sitagliptine, Januvia peut être administré 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 [<sup>14</sup>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 [<sup>14</sup>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 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). Pour atteindre des concentrations plasmatiques de Januvia similaires à celles obtenues chez les patients ayant une fonction rénale normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère ainsi que chez les patients en insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique de Januvia n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score Child-Pugh  $\leq 9$ ). 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 Januvia 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.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline (E460)  
Hydrogénophosphate de calcium anhydre (E341)  
Croscarmellose sodique (E468)  
Stéarate de magnésium (E470b)  
Fumarate de stéaryle sodique

#### Pelliculage :

Poly(alcool vinylique)  
Macrogol 3350  
Talc (E553b)  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PE/PVDC et aluminium). Boîtes de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimés pelliculés et 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/1/07/383/013  
EU/1/07/383/014  
EU/1/07/383/015  
EU/1/07/383/016  
EU/1/07/383/017  
EU/1/07/383/018  
EU/1/07/383/023  
EU/1/07/383/024

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 21 mars 2007  
Date de dernier renouvellement : 21 mars 2012

## **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 fabricant responsable de la libération des lots

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.  
Via Emilia 21  
IT-27100 Pavia  
Italie

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

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN, Haarlem  
Pays-Bas  
(adresse physique)

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
Postbus 581  
2003 PC, Haarlem  
Pays-Bas  
(adresse postale)

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 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.

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

De plus, 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.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****EMBALLAGE EXTERIEUR****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Januvia 25 mg, comprimés pelliculés  
Sitagliptine

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

Chaque comprimé contient du phosphate de sitagliptine monohydraté équivalent à 25 mg de sitagliptine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
84 comprimés pelliculés  
90 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
50 x 1 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****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/1/07/383/001 14 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/002 28 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/019 30 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/003 56 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/004 84 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/020 90 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/005 98 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/006 50 x 1 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**

Januvia 25 mg



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

**PLAQUETTES THERMOFORMEES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Januvia 25 mg, comprimés  
Sitagliptine

**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**

Januvia 50 mg, comprimés pelliculés  
Sitagliptine

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

Chaque comprimé contient du phosphate de sitagliptine monohydraté équivalent à 50 mg de sitagliptine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
84 comprimés pelliculés  
90 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
50 x 1 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****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/1/07/383/007 14 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/008 28 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/021 30 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/009 56 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/010 84 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/022 90 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/011 98 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/012 50 x 1 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**

Januvia 50 mg

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

**PLAQUETTES THERMOFORMEES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Januvia 50 mg, comprimés  
Sitagliptine

**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**

Januvia 100 mg, comprimés pelliculés  
Sitagliptine

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

Chaque comprimé contient du phosphate de sitagliptine monohydraté équivalent à 100 mg de sitagliptine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
84 comprimés pelliculés  
90 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
50 x 1 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****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/1/07/383/013 14 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/014 28 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/023 30 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/015 56 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/016 84 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/024 90 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/017 98 comprimés pelliculés  
EU/1/07/383/018 50 x 1 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**

Januvia 100 mg

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

**PLAQUETTES THERMOFORMEES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Januvia 100 mg, comprimés  
Sitagliptine

**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**

### **Januvia 25 mg, comprimés pelliculés** Sitagliptine

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

#### **1. Qu'est-ce que Januvia et dans quel cas est-il utilisé ?**

La substance active de Januvia est la sitagliptine qui appartient à une classe de médicaments appelés les inhibiteurs de la DPP-4 (inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4), qui diminuent les taux de sucre dans le sang chez les patients adultes atteints de diabète de type 2. Le diabète de type 2 est également appelé diabète non insulino-dépendant ou DNID.

Ce médicament aide à améliorer les taux d'insuline après un repas et diminue la quantité de sucre produite par le corps.

Votre médecin vous a prescrit ce médicament pour diminuer votre taux de sucre dans le sang, trop élevé à cause de votre diabète de type 2. Ce médicament peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments (insuline, metformine, sulfamides hypoglycémifiants ou glitazones) qui diminuent le taux de sucre dans le sang et que vous pouvez déjà prendre pour votre diabète, associés à un régime alimentaire et de l'exercice physique.

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 Januvia ?**

##### **Ne prenez jamais Januvia**

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

### **Avertissements et précautions**

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

Prévenez votre médecin si vous avez ou avez eu :

- une pancréatite, des calculs biliaires, un alcoolisme ou un taux de triglycérides très élevé. Ces pathologies peuvent augmenter votre risque d'avoir une pancréatite, ou le risque de récurrence ;
- un diabète de type 1 ;
- 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) ;
- des problèmes rénaux passés ou présents ;
- une réaction allergique à Januvia (voir rubrique 4).

Ce médicament ne devrait pas entraîner d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) car il n'agit pas lorsque votre taux de sucre dans le sang est bas. Cependant, lorsque ce médicament est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, vous pouvez avoir un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). Votre médecin peut diminuer la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline.

### **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 Januvia**

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

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez 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.

On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous allaitez ou envisagez d'allaiter.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

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

## **3. Comment prendre Januvia ?**

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.

La dose recommandée est de :

- un comprimé pelliculé de 100 mg
- une fois par jour
- par voie orale

Si vous avez des problèmes rénaux, votre médecin peut vous prescrire des doses plus faibles.

Vous pouvez prendre ce médicament avec ou sans aliments et boissons.

Votre médecin peut vous prescrire ce médicament seul ou avec certains autres médicaments qui diminuent le taux de sucre dans le sang.

Le régime alimentaire et l'exercice physique peuvent aider votre organisme à mieux utiliser le sucre dans le sang. Il est important de poursuivre le régime alimentaire, l'exercice physique et le programme de perte de poids recommandés par votre médecin tout au long du traitement par Januvia.

**Si vous avez pris plus de Januvia que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris une dose plus forte de ce médicament que la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin.

**Si vous oubliez de prendre Januvia**

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.

**Si vous arrêtez de prendre Januvia**

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 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.

Des cas d'inflammation du pancréas (pancréatite) ont été rapportés chez des patients prenant Januvia (fréquence indéterminée, ne peut être estimée sur la base des données disponibles). La pancréatite peut être une pathologie grave, pouvant potentiellement mettre la vie en danger. Arrêtez de prendre Januvia et contactez votre médecin si vous ressentez des douleurs à l'estomac intenses et persistantes, avec ou sans vomissements, car vous pourriez avoir une pancréatite.

Si vous avez une réaction allergique grave (fréquence indéterminée), incluant éruption cutanée, urticaire 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 ont présenté les effets indésirables suivants après ajout de la sitagliptine à la metformine :

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

Peu fréquents (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 100) : douleurs abdominales, diarrhée, constipation, somnolence.

Certains patients ont présenté une gêne abdominale au début du traitement par l'association sitagliptine/metformine.

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la sitagliptine en association à un sulfamide hypoglycémiant :  
Fréquents : hypoglycémie.

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la sitagliptine en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine :  
Très fréquents (peut concerner plus de 1 patient sur 10) : hypoglycémie ;  
Fréquents : constipation.

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la sitagliptine et la pioglitazone :  
Fréquents : hypoglycémie et flatulence. De plus, certains patients ont rapporté un gonflement des pieds au cours du traitement par la sitagliptine et la pioglitazone.

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la sitagliptine en association à la pioglitazone et à la metformine :  
Fréquents : hypoglycémie, gonflement des mains ou des jambes.

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la sitagliptine en association à l'insuline (avec ou sans metformine) :  
Fréquents : maux de tête, hypoglycémie et grippe ;  
Peu fréquents : bouche sèche, constipation.

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la sitagliptine administrée seule dans des essais cliniques, ou au cours de son utilisation depuis l'autorisation de mise sur le marché, administrée seule et/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 aux bras ou aux jambes ;  
Peu fréquents : étourdissements, constipation ;  
Fréquence indéterminée : problèmes rénaux (nécessitant parfois le recours à la dialyse), vomissements, douleurs articulaires, douleurs musculaires, douleurs dorsales, maladie pulmonaire interstitielle.

Si vous ressentez un des effets indésirables décrits ci-dessus ou tout autre effet non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 Januvia**

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

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

Pas de précautions particulières de conservation.

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 Januvia

- La substance active est la sitagliptine. Chaque comprimé pelliculé (comprimé) contient du phosphate de sitagliptine monohydraté, équivalent à 25 mg de sitagliptine.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline (E460), hydrogénophosphate de calcium anhydre (E341), croscarmellose sodique (E468), stéarate de magnésium (E470b) et fumarate de stéaryle sodique. Le pelliculage du comprimé contient : poly(alcool vinylique), macrogol 3350, talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), et oxyde de fer jaune (E172).

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

Comprimé pelliculé rond, de couleur rose portant l'inscription "221" sur une face.

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PE/PVDC et aluminium). Boîtes de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimés pelliculés et de 50 x 1 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée unitaire prédécoupée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Le **titulaire de l'AMM** est :

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

Les **fabricants** sont :

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.  
Via Emilia, 21  
27100 - Pavia  
Italie

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

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
Postbus 581  
2003 PC, Haarlem  
Pays-Bas

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

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@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.  
Тел.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Тел: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Тел: + 385 1 66 11 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Тел: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Тél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Тел: +351 21 4465700  
cllc@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Тел: + 386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Тел.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**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 67364224  
msd\_lv@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**

### **Januvia 50 mg, comprimés pelliculés** Sitagliptine

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

#### **1. Qu'est-ce que Januvia et dans quel cas est-il utilisé ?**

La substance active de Januvia est la sitagliptine qui appartient à une classe de médicaments appelés les inhibiteurs de la DPP-4 (inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4), qui diminuent les taux de sucre dans le sang chez les patients adultes atteints de diabète de type 2. Le diabète de type 2 est également appelé diabète non insulino-dépendant ou DNID.

Ce médicament aide à améliorer les taux d'insuline après un repas et diminue la quantité de sucre produite par le corps.

Votre médecin vous a prescrit ce médicament pour diminuer votre taux de sucre dans le sang, trop élevé à cause de votre diabète de type 2. Ce médicament peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments (insuline, metformine, sulfamides hypoglycémifiants ou glitazones) qui diminuent le taux de sucre dans le sang et que vous pouvez déjà prendre pour votre diabète, associés à un régime alimentaire et de l'exercice physique.

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 Januvia ?**

##### **Ne prenez jamais Januvia**

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



### **Avertissements et précautions**

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

Prévenez votre médecin si vous avez ou avez eu :

- une pancréatite, des calculs biliaires, un alcoolisme ou un taux de triglycérides très élevé. Ces pathologies peuvent augmenter votre risque d'avoir une pancréatite, ou le risque de récurrence ;
- un diabète de type 1 ;
- 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) ;
- des problèmes rénaux passés ou présents ;
- une réaction allergique à Januvia (voir rubrique 4).

Ce médicament ne devrait pas entraîner d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) car il n'agit pas lorsque votre taux de sucre dans le sang est bas. Cependant, lorsque ce médicament est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, vous pouvez avoir un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). Votre médecin peut diminuer la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline.

### **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 Januvia**

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

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez 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.

On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous allaitez ou envisagez d'allaiter.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

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

## **3. Comment prendre Januvia**

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.

La dose recommandée est de :

- un comprimé pelliculé de 100 mg
- une fois par jour
- par voie orale

Si vous avez des problèmes rénaux, votre médecin peut vous prescrire des doses plus faibles.

Vous pouvez prendre ce médicament avec ou sans aliments et boissons.

Votre médecin peut vous prescrire ce médicament seul ou avec certains autres médicaments qui diminuent le taux de sucre dans le sang.

Le régime alimentaire et l'exercice physique peuvent aider votre organisme à mieux utiliser le sucre dans le sang. Il est important de poursuivre le régime alimentaire, l'exercice physique et le programme de perte de poids recommandés par votre médecin tout au long du traitement par Januvia.

**Si vous avez pris plus de Januvia que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris une dose plus forte de ce médicament que la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin.

**Si vous oubliez de prendre Januvia**

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.

**Si vous arrêtez de prendre Januvia**

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 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.

Des cas d'inflammation du pancréas (pancréatite) ont été rapportés chez des patients prenant Januvia (fréquence indéterminée, ne peut être estimée sur la base des données disponibles). La pancréatite peut être une pathologie grave, pouvant potentiellement mettre la vie en danger. Arrêtez de prendre Januvia et contactez votre médecin si vous ressentez des douleurs à l'estomac intenses et persistantes, avec ou sans vomissements, car vous pourriez avoir une pancréatite.

Si vous avez une réaction allergique grave (fréquence indéterminée), incluant éruption cutanée, urticaire 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 ont présenté les effets indésirables suivants après ajout de la sitagliptine à la metformine :

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

Peu fréquents (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 100) : douleurs abdominales, diarrhée, constipation, somnolence.

Certains patients ont présenté une gêne abdominale au début du traitement par l'association sitagliptine/metformine.

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la sitagliptine en association à un sulfamide hypoglycémiant :  
Fréquents : hypoglycémie.

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la sitagliptine en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine :  
Très fréquents (peut concerner plus de 1 patient sur 10) : hypoglycémie ;  
Fréquents : constipation.

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la sitagliptine et la pioglitazone :  
Fréquents : hypoglycémie et flatulence. De plus, certains patients ont rapporté un gonflement des pieds au cours du traitement par la sitagliptine et la pioglitazone.

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la sitagliptine en association à la pioglitazone et à la metformine :  
Fréquents : hypoglycémie, gonflement des mains ou des jambes.

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la sitagliptine en association à l'insuline (avec ou sans metformine) :  
Fréquents : maux de tête, hypoglycémie et grippe ;  
Peu fréquents : bouche sèche, constipation.

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la sitagliptine administrée seule dans des essais cliniques, ou au cours de son utilisation depuis l'autorisation de mise sur le marché, administrée seule et/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 aux bras ou aux jambes ;  
Peu fréquents : étourdissements, constipation ;  
Fréquence indéterminée : problèmes rénaux (nécessitant parfois le recours à la dialyse), vomissements, douleurs articulaires, douleurs musculaires, douleurs dorsales, maladie pulmonaire interstitielle.

Si vous ressentez un des effets indésirables décrits ci-dessus ou tout autre effet non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 Januvia**

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

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

Pas de précautions particulières de conservation.

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 Januvia**

- La substance active est la sitagliptine. Chaque comprimé pelliculé (comprimé) contient du phosphate de sitagliptine monohydraté, équivalent à 50 mg de sitagliptine.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline (E460), hydrogénophosphate de calcium anhydre (E341), croscarmellose sodique (E468), stéarate de magnésium (E470b) et fumarate de stéaryle sodique. Le pelliculage du comprimé contient : poly(alcool vinylique), macrogol 3350, talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), et oxyde de fer jaune (E172).

### **Qu'est-ce que Januvia et contenu de l'emballage extérieur**

Comprimé pelliculé rond, de couleur beige clair portant l'inscription "112" sur une face.

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PE/PVDC et aluminium). Boîtes de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimés pelliculés et de 50 x 1 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée unitaire prédécoupée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Le **titulaire de l'AMM** est :

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

Les **fabricants** sont :

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.  
Via Emilia, 21  
27100 - Pavia  
Italie

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

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
Postbus 581  
2003 PC, Haarlem  
Pays-Bas

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

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@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.  
Тел.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Тел: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Тел: + 385 1 66 11 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Тел: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Тél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Тел: +351 21 4465700  
cllc@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Тел: + 386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Тел.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**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 67364224  
msd\_lv@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**

### **Januvia 100 mg, comprimés pelliculés** Sitagliptine

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

#### **1. Qu'est-ce que Januvia et dans quel cas est-il utilisé ?**

La substance active de Januvia est la sitagliptine qui appartient à une classe de médicaments appelés les inhibiteurs de la DPP-4 (inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4), qui diminuent les taux de sucre dans le sang chez les patients adultes atteints de diabète de type 2. Le diabète de type 2 est également appelé diabète non insulino-dépendant ou DNID.

Ce médicament aide à améliorer les taux d'insuline après un repas et diminue la quantité de sucre produite par le corps.

Votre médecin vous a prescrit ce médicament pour diminuer votre taux de sucre dans le sang, trop élevé à cause de votre diabète de type 2. Ce médicament peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments (insuline, metformine, sulfamides hypoglycémifiants ou glitazones) qui diminuent le taux de sucre dans le sang et que vous pouvez déjà prendre pour votre diabète, associés à un régime alimentaire et de l'exercice physique.

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 Januvia ?**

##### **Ne prenez jamais Januvia**

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

### **Avertissements et précautions**

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

Prévenez votre médecin si vous avez ou avez eu :

- une pancréatite, des calculs biliaires, un alcoolisme ou un taux de triglycérides très élevé. Ces pathologies peuvent augmenter votre risque d'avoir une pancréatite, ou le risque de récurrence ;
- un diabète de type 1 ;
- 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) ;
- des problèmes rénaux passés ou présents ;
- une réaction allergique à Januvia (voir rubrique 4).

Ce médicament ne devrait pas entraîner d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) car il n'agit pas lorsque votre taux de sucre dans le sang est bas. Cependant, lorsque ce médicament est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, vous pouvez avoir un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). Votre médecin peut diminuer la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline.

### **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 Januvia**

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

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez 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.

On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous allaitez ou envisagez d'allaiter.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

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

## **3. Comment prendre Januvia**

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.

La dose recommandée est de :

- un comprimé pelliculé de 100 mg
- une fois par jour
- par voie orale



Si vous avez des problèmes rénaux, votre médecin peut vous prescrire des doses plus faibles.

Vous pouvez prendre ce médicament avec ou sans aliments et boissons.

Votre médecin peut vous prescrire ce médicament seul ou avec certains autres médicaments qui diminuent le taux de sucre dans le sang.

Le régime alimentaire et l'exercice physique peuvent aider votre organisme à mieux utiliser le sucre dans le sang. Il est important de poursuivre le régime alimentaire, l'exercice physique et le programme de perte de poids recommandés par votre médecin tout au long du traitement par Januvia.

**Si vous avez pris plus de Januvia que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris une dose plus forte de ce médicament que la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin.

**Si vous oubliez de prendre Januvia**

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.

**Si vous arrêtez de prendre Januvia**

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 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.

Des cas d'inflammation du pancréas (pancréatite) ont été rapportés chez des patients prenant Januvia (fréquence indéterminée, ne peut être estimée sur la base des données disponibles). La pancréatite peut être une pathologie grave, pouvant potentiellement mettre la vie en danger. Arrêtez de prendre Januvia et contactez votre médecin si vous ressentez des douleurs à l'estomac intenses et persistantes, avec ou sans vomissements, car vous pourriez avoir une pancréatite.

Si vous avez une réaction allergique grave (fréquence indéterminée), incluant éruption cutanée, urticaire 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 ont présenté les effets indésirables suivants après ajout de la sitagliptine à la metformine :

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

Peu fréquents (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 100) : douleurs abdominales, diarrhée, constipation, somnolence.

Certains patients ont présenté une gêne abdominale au début du traitement par l'association sitagliptine/metformine.

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la sitagliptine en association à un sulfamide hypoglycémiant :  
Fréquents : hypoglycémie.

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la sitagliptine en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine :  
Très fréquents (peut concerner plus de 1 patient sur 10) : hypoglycémie ;  
Fréquents : constipation.

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la sitagliptine et la pioglitazone :  
Fréquents : hypoglycémie et flatulence. De plus, certains patients ont rapporté un gonflement des pieds au cours du traitement par la sitagliptine et la pioglitazone.

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la sitagliptine en association à la pioglitazone et à la metformine :  
Fréquents : hypoglycémie, gonflement des mains ou des jambes.

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la sitagliptine en association à l'insuline (avec ou sans metformine) :  
Fréquents : maux de tête, hypoglycémie et grippe ;  
Peu fréquents : bouche sèche, constipation.

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la sitagliptine administrée seule dans des essais cliniques, ou au cours de son utilisation depuis l'autorisation de mise sur le marché, administrée seule et/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 aux bras ou aux jambes ;  
Peu fréquents : étourdissements, constipation ;  
Fréquence indéterminée : problèmes rénaux (nécessitant parfois le recours à la dialyse), vomissements, douleurs articulaires, douleurs musculaires, douleurs dorsales, maladie pulmonaire interstitielle.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 Januvia**

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

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

Pas de précautions particulières de conservation.

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 Januvia

- La substance active est la sitagliptine. Chaque comprimé pelliculé (comprimé) contient du phosphate de sitagliptine monohydraté, équivalent à 100 mg de sitagliptine.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline (E460), hydrogénophosphate de calcium anhydre (E341), croscarmellose sodique (E468), stéarate de magnésium (E470b) et fumarate de stéaryle sodique. Le pelliculage du comprimé contient : poly(alcool vinylique), macrogol 3350, talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), et oxyde de fer jaune (E172).

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

Comprimé pelliculé rond, de couleur beige portant l'inscription "277" sur une face.

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PE/PVDC et aluminium). Boîtes de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimés pelliculés et de 50 x 1 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée unitaire prédécoupée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Le **titulaire de l'AMM** est :

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

Les **fabricants** sont :

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.  
Via Emilia, 21  
27100 - Pavia  
Italie

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

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
Postbus 581  
2003 PC, Haarlem  
Pays-Bas

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

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@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.  
Тел.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Тел: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Тел: + 385 1 66 11 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Тел: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Тél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Тел: + 386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Тел.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**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 67364224  
msd\_lv@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>.