

1. Nom du médicament

Force : 50/1000 mg

Nom de la DCI : GLIPINN M 50/1000 (comprimés de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine)

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque comprimé pelliculé contient :

Phosphate de sitagliptine monohydraté USP

Equivalent à Sitagliptine50 mg

Chlorhydrate de metformine BP.....1000 mg

Excipientsq.s

3. Forme pharmaceutique :

Forme posologique : Comprimé pelliculé

La description:

Comprimés pelliculés biconvexes, blancs à blanc cassé, en forme de gélule, avec une ligne de cassure sur une face et lisses sur les autres faces.

4. Détails cliniques**4.1 Indications thérapeutiques**

Pour les patients adultes atteints de diabète sucré de type 2 :

Le comprimé de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine est indiqué comme complément au régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients insuffisamment contrôlés par leur dose maximale tolérée de metformine seule ou chez ceux déjà traités par l'association de sitagliptine et de metformine. La sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine sont indiqués en association avec une sulfonylurée (c'est-à-dire une trithérapie) en complément d'un régime alimentaire et d'exercices physiques chez les patients insuffisamment contrôlés par leur dose maximale tolérée de metformine et d'une sulfonylurée.

La sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine sont indiqués en trithérapie avec un agoniste des récepteurs gamma activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR γ) (c'est-à-dire une thiazolidinedione) en complément d'un régime alimentaire et d'exercices physiques chez les patients insuffisamment contrôlés par leur dose maximale tolérée de metformine et un PPAR γ agoniste.

La sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine sont également indiqués en

complément de l'insuline (c'est-à-dire une trithérapie) en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients lorsqu'une dose stable d'insuline et de metformine seule ne permet pas un contrôle glycémique adéquat.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose du traitement antihyperglycémiant par la sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine doit être individualisée en fonction du régime actuel du patient, de son efficacité et de sa tolérance, sans dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de 100 mg de sitagliptine.

Adultes ayant une fonction rénale normale ($GFR \geq 90$ mL/min)

Pour les patients insuffisamment contrôlés par la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie

Pour les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule, la dose initiale habituelle doit fournir de la sitagliptine dosée à 50 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) plus la dose de metformine déjà prise.

Pour les patients passant d'une co-administration de sitagliptine et de metformine

Pour les patients passant de la co-administration de la sitagliptine et de la metformine, la sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine doivent être initiés à la dose de sitagliptine et de metformine déjà prise.

Chez les patients insuffisamment contrôlés sous bithérapie avec la dose maximale tolérée de metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant

La dose doit fournir de la sitagliptine dosée à 50 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine similaire à la dose déjà prise. Lorsque Sitagliptin and Metformin Hydrochloride Tablet est utilisé en association avec une sulfonylurée, une dose plus faible de la sulfonylurée peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Pour les patients insuffisamment contrôlés sous bithérapie avec la dose maximale tolérée de metformine et un agoniste PPAR γ

La dose doit fournir de la sitagliptine dosée à 50 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine similaire à la dose déjà prise.

Pour les patients insuffisamment contrôlés sous bithérapie avec l'insuline et la dose maximale tolérée de metformine

La dose doit fournir de la sitagliptine dosée à 50 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine similaire à la dose déjà prise. Lorsque la sitagliptine et le chlorhydrate de metformine sont utilisés en association avec l'insuline, une dose plus faible d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Pour les différentes doses de metformine, le comprimé de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine est disponible en dosages de 50 mg de sitagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine ou 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire recommandé avec une répartition adéquate de l'apport en glucides au cours de la journée.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire [DFG] ≥ 60 mL/min). Un DFG doit être évalué avant le début du traitement avec des produits contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients présentant un risque accru de progression ultérieure de l'insuffisance rénale et chez les personnes âgées, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par ex. tous les 3-6 mois.

La dose quotidienne maximale de metformine doit de préférence être divisée en 2 à 3 prises quotidiennes. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'acidose lactique doivent être examinés avant d'envisager l'initiation de la metformine chez les patients avec un DFG < 60 mL/min.

Si aucun dosage adéquat de la sitagliptine et du comprimé de chlorhydrate de metformine n'est disponible, des monocomposants individuels doivent être utilisés à la place de l'association à dose fixe.

GFR mL/min	Metformin	Sitagliptin
60-89	La dose quotidienne maximale est de 3 000 mg. Une réduction de la dose peut être envisagée en cas de déclin de la fonction rénale.	La dose quotidienne maximale est de 100 mg.
45-59	La dose quotidienne maximale est de 2 000 mg. La dose initiale correspond au plus à la moitié de la dose maximale.	La dose quotidienne maximale est de 100 mg.
30-44	La dose quotidienne maximale est de 1 000 mg. La dose initiale correspond au plus à la moitié de la dose maximale.	La dose quotidienne maximale est de 50 mg.
< 30	La metformine est contre-indiquée.	La dose quotidienne maximale est de 25 mg.

Insuffisance hépatique

La sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Âgé

Comme la metformine et la sitagliptine sont excrétées par les reins, la sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine doivent être utilisés avec prudence à mesure que

l'âge augmente. La surveillance de la fonction rénale est nécessaire pour aider à la prévention de l'acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les personnes âgées.

Population pédiatrique

La sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine ne doivent pas être utilisés chez les enfants et les adolescents de 10 à 17 ans en raison d'une efficacité insuffisante. La sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine n'ont pas été étudiés chez les patients pédiatriques de moins de 10 ans.

4.3 Mode d'administration

Mode d'administration

La sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine doivent être administrés deux fois par jour avec les repas pour réduire les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine.

4.4 Contre-indications

La sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine sont contre-indiqués chez les patients présentant :

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ;
- tout type d'acidose métabolique aiguë (comme l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique) ;
- pré-coma diabétique ;
- insuffisance rénale sévère ($\text{DFG} < 30 \text{ mL/min}$) ;
- affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale telles que :
 - déshydratation,
 - infection sévère,
 - choc,
 - administration intravasculaire de produits de contraste iodés ;
- maladie aiguë ou chronique pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telle que :
 - insuffisance cardiaque ou respiratoire,
 - infarctus du myocarde récent,
 - choc;
- insuffisance hépatique ;
- intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme;
- allaitement maternel.

4.5 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Général

La sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine ne doivent pas être utilisés chez les patients atteints de diabète de type 1 et ne doivent pas être utilisés pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Pancréatite aiguë

L'utilisation d'inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de développer une pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique de la pancréatite aiguë : douleurs abdominales intenses et persistantes. Une résolution de pancréatite a été observée après arrêt de la sitagliptine (avec ou sans traitement de soutien), mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été rapportés. Si une pancréatite est suspectée, le comprimé de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine et les autres médicaments potentiellement suspects doivent être arrêtés ; si la pancréatite aiguë est confirmée, la sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine ne doivent pas être redémarrés. La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

Acidose lactique

L'acidose lactique, complication métabolique rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une aggravation aiguë de la fonction rénale ou d'une maladie cardiorespiratoire ou d'un sepsis. L'accumulation de metformine survient en cas d'aggravation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (vomissements sévères, diarrhée, fièvre ou apport hydrique réduit), la metformine doit être temporairement interrompue et le contact avec un professionnel de la santé est recommandé.

Les médicaments pouvant altérer de manière aiguë la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être initiés avec prudence chez les patients traités par la metformine. Les autres facteurs de risque d'acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète insuffisamment contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toute affection associée à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments susceptibles de provoquer une acidose lactique.

Les patients et/ou les soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique se caractérise par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de suspicion de symptômes, le patient doit arrêter de prendre de la metformine et consulter immédiatement

un médecin. Les résultats de laboratoire diagnostiques sont une diminution du pH sanguin ($< 7,35$), une augmentation des taux plasmatiques de lactate (> 5 mmol/L) et une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Fonction rénale

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite. La sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine sont contre-indiqués chez les patients avec un DFG < 30 ml/min et doivent être temporairement arrêtés pendant les conditions susceptibles d'altérer la fonction rénale.

Hypoglycémie

Les patients recevant la sitagliptine et le chlorhydrate de metformine en association avec une sulfamide hypoglycémiant ou avec de l'insuline peuvent présenter un risque d'hypoglycémie. Par conséquent, une réduction de la dose de sulfonylurée ou d'insuline peut être nécessaire.

Opération

La sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine doivent être arrêtés au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement peut être repris au plus tôt 48 heures suivant l'intervention chirurgicale ou la reprise de l'alimentation orale et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Administration de produit de contraste iodé

L'administration intravasculaire d'agents de contraste iodés peut entraîner une néphropathie induite par le produit de contraste, entraînant une accumulation de metformine et un risque accru d'acidose lactique. La sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine doivent être arrêtés avant ou au moment de la procédure d'imagerie et ne pas être redémarrés avant au moins 48 heures après, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Sodium

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

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

L'administration concomitante de doses multiples de sitagliptine (50 mg deux fois par jour) et de metformine (1 000 mg deux fois par jour) n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la sitagliptine ou de la metformine chez les patients atteints de diabète de type 2.

Aucune étude pharmacocinétique sur les interactions médicamenteuses avec la sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine n'a été réalisée ; cependant, de telles études ont été menées avec les substances actives individuelles, la sitagliptine et la metformine.

Utilisation concomitante déconseillée

De l'alcool

L'intoxication alcoolique est associée à un risque accru d'acidose lactique, notamment en cas de jeûne, de dénutrition ou d'insuffisance hépatique.

Agents de contraste iodés

La sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine doivent être arrêtés avant ou au moment de la procédure d'imagerie et ne pas être redémarrés avant au moins 48 heures après, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, ce qui peut augmenter le risque d'acidose lactique, par ex. AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase (COX) II, les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors du démarrage ou de l'utilisation de tels produits en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

Utilisation concomitante de médicaments qui interfèrent avec les systèmes de transport tubulaire rénal courants impliqués dans l'élimination rénale de la metformine (par exemple, transporteur cationique organique-2 [OCT2] / inhibiteurs de l'extrusion de plusieurs médicaments et toxines [MATE] tels que la ranolazine, le vandétanib, le dolutégravir et la cimétidine) pourrait augmenter l'exposition systémique à la metformine et augmenter le risque d'acidose lactique. Considérez les avantages et les risques d'une utilisation concomitante. Une surveillance étroite du contrôle glycémique, un ajustement posologique dans le cadre de la posologie recommandée et des modifications du traitement du diabète doivent être envisagés lorsque de tels produits sont co-administrés.

Les glucocorticoïdes (administrés par voie systémique et locale), les bêta-2-agonistes et les diurétiques ont une activité hyperglycémiant intrinsèque. Le patient doit être informé et une surveillance glycémique plus fréquente doit être effectuée, en particulier au début du traitement par de tels médicaments. Si nécessaire, la posologie du médicament anti-hyperglycémiant doit être adaptée au cours du traitement par l'autre médicament et à son arrêt.

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent diminuer la glycémie. Si nécessaire, la posologie du médicament anti-hyperglycémiant doit être adaptée au cours du traitement par l'autre médicament et à son arrêt.

4.7 Grossesse et allaitement

Grossesse

La sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse. Si une patiente souhaite devenir enceinte ou si une grossesse survient, le traitement doit être interrompu et la patiente doit passer à un traitement à l'insuline dès que possible.

Allaitement maternel

La metformine est excrétée dans le lait maternel en petites quantités. On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel. La sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine ne doivent donc pas être utilisés chez les femmes qui allaitent.

La fertilité

Les données humaines manquent.

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

Sitagliptin and Metformin Hydrochloride Tablet n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des étourdissements et de la somnolence ont été rapportés avec la sitagliptine.

De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque la sitagliptine et le chlorhydrate de metformine sont utilisés en association avec une sulfamide hypoglycémiant ou avec de l'insuline.

4.9 Effets indésirables

Sitagliptine et metformine

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous en tant que terme préféré MedDRA par classe de système d'organe et fréquence absolue (Tableau 1). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables identifiés dans les études cliniques contrôlées versus placebo sur la sitagliptine et la metformine seules, et expérience post-commercialisation

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables
Troubles du système sanguin et lymphatique	
thrombocytopénie	Rare
Troubles du système immunitaire	
réactions d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques* ,†	Fréquence non connue
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
hypoglycémie †	Commun
Troubles du système nerveux	
somnolence	Rare
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
maladie pulmonaire interstitielle*	Fréquence non connue
Problèmes gastro-intestinaux	
diarrhée	Rare
nausée	Commun
flatulence	Commun
constipation	Rare
douleur abdominale haute	Rare
vomissement	Commun
pancréatite aiguë* ,†,‡	Fréquence non connue
hémorragique et nécrosante fatale et non fatale * ,†	Fréquence non connue
Affections de la peau et du tissu	

sous-cutané	
prurit*	Rare
Quincke* ,†	Fréquence non connue
éruption cutanée* ,†	Fréquence non connue
urticaire * ,†	Fréquence non connue
vascularite cutanée * ,†	Fréquence non connue
exfoliatives , y compris le syndrome de Stevens-Johnson* ,†	Fréquence non connue
pemphigoïde bulleuse *	Fréquence non connue
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
arthralgie*	Fréquence non connue
myalgie*	Fréquence non connue
douleur aux extrémités*	Fréquence non connue
mal au dos*	Fréquence non connue
arthropathie *	Fréquence non connue
Troubles rénaux et urinaires	
insuffisance rénale*	Fréquence non connue
insuffisance rénale aiguë*	Fréquence non connue
Adverse reaction	Frequency of adverse reaction
Blood and lymphatic system disorders	
thrombocytopenia	Rare
Immune system disorders	
hypersensitivity reactions including anaphylactic responses* ,†	Frequency not known
Metabolism and nutrition disorders	
hypoglycaemia [†]	Common
Nervous system disorders	
somnolence	Uncommon
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
interstitial lung disease*	Frequency not known
Gastrointestinal disorders	
diarrhoea	Uncommon
nausea	Common
flatulence	Common
constipation	Uncommon

upper abdominal pain	Uncommon
vomiting	Common
acute pancreatitis ^{*,†,‡}	Frequency not known
fatal and non-fatal haemorrhagic and necrotizing pancreatitis ^{*,†}	Frequency not known
Skin and subcutaneous tissue disorders	
pruritus [*]	Uncommon
angioedema ^{*,†}	Frequency not known
rash ^{*,†}	Frequency not known
urticaria ^{*,†}	Frequency not known
cutaneous vasculitis ^{*,†}	Frequency not known
exfoliative skin conditions including Stevens-Johnson syndrome ^{*,†}	Frequency not known
bullous pemphigoid [*]	Frequency not known
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
arthralgia [*]	Frequency not known
myalgia [*]	Frequency not known
pain in extremity [*]	Frequency not known
back pain [*]	Frequency not known
arthropathy [*]	Frequency not known
Renal and urinary disorders	
impaired renal function [*]	Frequency not known
acute renal failure [*]	Frequency not known

*Les effets indésirables ont été identifiés grâce à la surveillance post-commercialisation.

Description des effets indésirables sélectionnés

Certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment dans les études sur l'utilisation combinée de la sitagliptine et de la metformine avec d'autres médicaments antidiabétiques que dans les études sur la sitagliptine et la metformine seules. Ceux-ci incluaient l'hypoglycémie (fréquence très fréquente avec les sulfamides hypoglycémiant ou l'insuline), la constipation (fréquente avec les sulfamides hypoglycémiant), l'œdème périphérique (fréquent avec la pioglitazone), les céphalées et la bouche sèche (peu fréquente avec l'insuline).

Sitagliptine

Dans les études en monothérapie comparant la sitagliptine 100 mg une fois par jour seule à un placebo, les effets indésirables rapportés étaient les céphalées, l'hypoglycémie, la constipation et les étourdissements.

Parmi ces patients, les événements indésirables rapportés indépendamment de la relation causale avec le médicament survenus chez au moins 5 % comprenaient une infection des voies respiratoires supérieures et une rhinopharyngite. De plus, l'arthrose et les douleurs aux

extrémités ont été rapportées avec une fréquence peu fréquente (> 0,5 % plus élevée chez les utilisateurs de sitagliptine que dans le groupe témoin).

Metformine

Des symptômes gastro-intestinaux ont été rapportés très fréquemment dans les études cliniques et l'utilisation post-commercialisation de la metformine. Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit surviennent le plus souvent au début du traitement et disparaissent spontanément dans la plupart des cas. Les effets indésirables supplémentaires associés à la metformine comprennent un goût métallique (fréquent) ; acidose lactique, troubles de la fonction hépatique, hépatite, urticaire, érythème et prurit (très rare). Un traitement à long terme par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 qui peut très rarement entraîner une carence cliniquement significative en vitamine B12 (par exemple, une anémie mégaloblastique). Les catégories de fréquence sont basées sur les informations disponibles dans le résumé des caractéristiques du produit de la metformine disponible dans l'UE.

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques sous insuline de fond ou non, la sitagliptine a été associée à un risque accru d'hypoglycémie.

Étude de sécurité cardiovasculaire TECOS

L'essai Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) a inclus 7 332 patients traités par sitagliptine, 100 mg par jour (ou 50 mg par jour si le DFG initial était ≥ 30 et < 50 mL/min/1,73 m²), et 7 339 patients traités par placebo dans la population en intention de traiter. Les deux traitements ont été ajoutés aux soins habituels en ciblant les normes régionales pour l'HbA1c et les facteurs de risque CV. L'incidence globale des événements indésirables graves chez les patients recevant la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients recevant le placebo.

Dans la population en intention de traiter, parmi les patients qui utilisaient de l'insuline et/ou un sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères était de 2,7 % chez les patients traités par la sitagliptine et de 2,5 % chez les patients sous placebo ; parmi les patients qui n'utilisaient pas d'insuline et/ou de sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères était de 1,0 % chez les patients traités par la sitagliptine et de 0,7 % chez les patients sous placebo. L'incidence des événements de pancréatite confirmés par l'adjudication était de 0,3 % chez les patients traités par la sitagliptine et de 0,2 % chez les patients traités par placebo.

4.10 Surdosage

Un surdosage important de metformine (ou des risques coexistants d'acidose lactique) peut entraîner une acidose lactique qui est une urgence médicale et doit être traitée à l'hôpital. La méthode la plus efficace pour éliminer le lactate et la metformine est l'hémodialyse.

Dans les études cliniques, environ 13,5 % de la dose ont été éliminés au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures. Une hémodialyse prolongée peut être envisagée si elle est

cliniquement appropriée. On ne sait pas si la sitagliptine est dialysable par dialyse péritonéale.

En cas de surdosage, il est raisonnable d'employer les mesures de soutien habituelles, par exemple, retirer le matériel non absorbé du tractus gastro-intestinal, effectuer une surveillance clinique (y compris l'obtention d'un électrocardiogramme) et instituer une thérapie de soutien si nécessaire.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Le comprimé de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine associe deux médicaments antihyperglycémiants aux mécanismes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 : le phosphate de sitagliptine, un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), et le chlorhydrate de metformine, un membre de la classe des biguanides. .

Sitagliptine

Mécanisme d'action

Le phosphate de sitagliptine est un inhibiteur actif par voie orale, puissant et hautement sélectif de l'enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) pour le traitement du diabète de type 2. Les inhibiteurs de la DPP-4 sont une classe d'agents qui agissent comme activateurs des incrétines. En inhibant l'enzyme DPP-4, la sitagliptine augmente les taux de deux hormones incrétines actives connues, le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le polypeptide insulinothèque dépendant du glucose (GIP). Les incrétines font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque les concentrations de glucose dans le sang sont normales ou élevées, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta pancréatiques. Le GLP-1 réduit également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha pancréatiques, entraînant une réduction de la production hépatique de glucose. Lorsque la glycémie est basse, la libération d'insuline n'est pas augmentée et la sécrétion de glucagon n'est pas supprimée. 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. La sitagliptine diffère par sa structure chimique et son action pharmacologique des analogues du GLP-1, de l'insuline, des sulfonurées ou des

méglitinides, des biguanides, des agonistes des récepteurs gamma activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR γ), des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et des analogues de l'amyline.

Metformine

Mécanisme d'action

La metformine est un biguanide ayant des effets antihyperglycémiant, abaissant à la fois la glycémie basale et postprandiale. Il ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne produit donc pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir via trois mécanismes :

- par réduction de la production hépatique de glucose en inhibant la gluconéogenèse et la glycogénolyse
- dans les muscles, en augmentant légèrement la sensibilité à l'insuline, en améliorant l'absorption et l'utilisation périphériques du glucose
- en retardant l'absorption intestinale du glucose.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sitagliptine

Absorption

Après administration orale d'une dose de 100 mg à des sujets sains, la sitagliptine a été rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales (T_{max} médian) survenant 1 à 4 heures après l'administration, l'ASC plasmatique moyenne de la sitagliptine était de 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, la C_{max} était de 950 nM . La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %. Étant donné que la co-administration d'un repas riche en graisses avec la sitagliptine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique, la sitagliptine peut être administrée avec ou sans nourriture.

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

Distribution

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

Biotransformation

La sitagliptine est principalement éliminée sous forme inchangée dans l'urine et le métabolisme est une voie mineure. Environ 79 % de la sitagliptine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Élimination

L'élimination de la sitagliptine se produit principalement par excrétion rénale et implique une sécrétion tubulaire active. La sitagliptine est un substrat du transporteur d'anions organiques humains-3 (hOAT-3), qui peut être impliqué dans l'élimination rénale de la sitagliptine. La pertinence clinique de hOAT-3 dans le transport de la sitagliptine n'a pas été établie. La sitagliptine est également un substrat de la glycoprotéine p, qui peut également être impliquée dans la médiation de l'élimination rénale de la sitagliptine. Cependant, la ciclosporine, un inhibiteur de la glycoprotéine P, n'a pas réduit la clairance rénale de la sitagliptine. La sitagliptine n'est pas un substrat des transporteurs OCT2 ou OAT1 ou PEPT1/2.

Metformine

Absorption

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

Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. On suppose que la pharmacocinétique de l'absorption de la metformine n'est pas linéaire. Aux doses et schémas posologiques usuels de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 h et sont généralement inférieures à 1 µg/mL.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine se répartit dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et apparaît approximativement au même moment. Les globules rouges représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le V_d moyen variait entre 63 et 276 L.

Biotransformation

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

Élimination

La clairance rénale de la metformine est > 400 mL/min, indiquant que la metformine est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après administration orale, la demi-vie d'élimination terminale apparente est d'environ 6,5 heures. Lorsque la fonction rénale est altérée, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine et donc la demi-vie d'élimination est prolongée, entraînant une augmentation des taux de metformine dans le plasma.

5.3 Données de sécurité précliniques

Aucune étude animale n'a été menée avec la sitagliptine et le comprimé de chlorhydrate de metformine.

Dans des études de 16 semaines au cours desquelles des chiens ont été traités avec de la metformine seule ou une association de metformine et de sitagliptine, aucune toxicité supplémentaire n'a été observée avec l'association. La NOEL dans ces études a été observée à des expositions à la sitagliptine d'environ 6 fois l'exposition humaine et à la metformine d'environ 2,5 fois l'exposition humaine.

Les données suivantes sont des résultats d'études réalisées avec la sitagliptine ou la metformine individuellement.

Sitagliptine

Une toxicité rénale et hépatique a été observée chez les rongeurs à des valeurs d'exposition systémique de 58 fois le niveau d'exposition humaine, tandis que la dose sans effet a été trouvée à 19 fois le niveau d'exposition humaine. Des anomalies des incisives ont été observées chez les rats à des niveaux d'exposition 67 fois supérieurs au niveau d'exposition clinique ; le niveau sans effet pour cette découverte était de 58 fois basé sur l'étude de rat de 14 semaines. La pertinence de ces résultats pour l'homme est inconnue. Des signes physiques transitoires liés au traitement, dont certains suggèrent une toxicité neurale, tels que respiration bouche ouverte, salivation, vomissements mousseux blancs, ataxie, tremblements, diminution de l'activité et/ou posture voûtée, ont été observés chez des chiens à des niveaux d'exposition environ 23 fois supérieurs à la niveau d'exposition clinique. De plus, une dégénérescence très légère à légère des muscles squelettiques a également été observée sur le plan histologique à des doses entraînant des niveaux d'exposition systémique d'environ 23 fois le niveau d'exposition humaine. Un niveau sans effet pour ces résultats a été trouvé à une exposition 6 fois supérieure au niveau d'exposition clinique.

La génotoxicité de la sitagliptine n'a pas été démontrée dans les études précliniques. La sitagliptine n'était pas cancérigène chez la souris. Chez les rats, il y a eu une incidence accrue d'adénomes et de carcinomes hépatiques à des niveaux d'exposition systémique 58 fois supérieurs au niveau d'exposition humaine. Puisqu'il a été démontré que l'hépatotoxicité est corrélée à l'induction d'une néoplasie hépatique chez le rat, cette incidence accrue de tumeurs hépatiques chez le rat était probablement secondaire à une toxicité hépatique chronique à cette dose élevée. En raison de la marge de sécurité élevée (19 fois à ce niveau

sans effet), ces changements néoplasiques ne sont pas considérés comme pertinents pour la situation chez l'homme.

Aucun effet lié au traitement sur la fertilité n'a été observé chez les rats mâles et femelles ayant reçu de la sitagliptine avant et pendant l'accouplement.

Dans une étude sur le développement pré-/post-natal réalisée chez le rat, la sitagliptine n'a montré aucun effet indésirable.

Les études de toxicité pour la reproduction ont montré une légère augmentation de l'incidence liée au traitement des malformations des côtes fœtales (côtes absentes, hypoplasiques et ondulées) chez la progéniture des rats à des niveaux d'exposition systémique supérieurs à 29 fois les niveaux d'exposition humaine. La toxicité maternelle a été observée chez les lapins à plus de 29 fois les niveaux d'exposition humaine. En raison des marges de sécurité élevées, ces résultats ne suggèrent pas de risque pertinent pour la reproduction humaine. La sitagliptine est sécrétée en quantités considérables dans le lait des rates allaitantes (rapport lait/plasma : 4:1).

Metformine

Les données précliniques de la metformine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, potentiel carcinogène, toxicité pour la reproduction.

6. Renseignements pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline USP

Crosscarmellose sodique USP

Povidone USP

Laurylsulfate de sodium USP

Fumarate de stéaryle sodique USP

Sheffcoat blanc 5Y01571 IH

Eau purifiée USP

Composition de Sheffcoat PVA blanc (5Y01571)

Ingredient	E#	CI#	CAS#
HPMC 15 CPS	E464	---	9004-65-3
Polyethylene Glycol	E1521	---	25322-68-3
Talc	E553(b)	77019	14807-96-6
Titanium Dioxide	E171	77891	13463-67-7

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable

6.3 Durée de conservation

La durée de conservation du médicament tel que conditionné pour la vente
36 mois

6.4 Précaution particulière de stockage

Conserver en dessous de 30°C. Protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu du récipient

Blister Alu-PVC de 10 Comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Aucune exigence particulière.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Pinnacle Life Science Pvt. Ltd.

Zone industrielle de Mahendra, rez-de-chaussée

Terrain no .109-D, chemin no 29

Sion (Est), Mumbai 400 022, INDE

8. Numéro d'autorisation de mise sur le marché :

MNB/08/730

9. Nom du fabricant :

Pinnacle Life Science Pvt. Ltd.

Khasra No. 1328-1330, Village Manpura, Tehsil-Baddi,

Dist. Solan, Himachal Pradesh (H.P.) - 174101, Inde.

10. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation

20-03-2009

11. Date de révision du texte
