

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efficib 50 mg/850 mg comprimate filmate
Efficib 50 mg/1 000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Efficib 50 mg/850 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține fosfat de sitagliptin monohidrat echivalent cu sitagliptin 50 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

Efficib 50 mg/1 000 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține fosfat de sitagliptin monohidrat echivalent cu sitagliptin 50 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Efficib 50 mg/850 mg comprimate filmate

Comprimat filmat de culoare roz, în formă de capsulă, marcat cu „515” pe una dintre fețe.

Efficib 50 mg/1 000 mg comprimate filmate

Comprimat filmat de culoare roșie, în formă de capsulă, marcat cu „577” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentru pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2:

Efficib este indicat ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic pentru îmbunătățirea controlului glicemic, la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptin și metformin.

Efficib este indicat în asociere cu o sulfoniluree (adică, terapie triplă) ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și o sulfoniluree.

Efficib este indicat sub formă de terapie triplă, în asociere cu un agonist al receptorilor gama activați de proliferatorul peroxizomilor (PPAR γ) (adică, o tiazolidindionă) ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR γ .

Efficib este indicat, de asemenea, sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (adică, terapie triplă), ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienți la care doza stabilă de insulină și metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza tratamentului antihiperglicemic cu Efficib trebuie individualizată în funcție de regimul actual al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.

Adulți cu funcție renală normală (RFG $\geq$ 90 ml/minut)

Pentru pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie

Pentru pacienți care nu sunt controlați adecvat cu metformin în monoterapie, doza inițială uzuală trebuie să asigure sitagliptin administrat sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 100 mg) la care se adaugă doza de metformin administrată deja.

Pentru pacienți la care se înlocuiește administrarea în asociere de sitagliptin și metformin

Pentru pacienți la care se înlocuiește administrarea în asociere de sitagliptin și metformin, administrarea Efficib trebuie inițiată la dozele de sitagliptin și metformin administrate deja.

Pentru pacienți controlați inadecvat cu terapia dublă cu doza maximă tolerată de metformin și o sulfoniluree

Doza trebuie să asigure sitagliptin administrat sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 100 mg) și o doză de metformin similară dozei administrate deja. În cazul în care Efficib este administrat în asociere cu o sulfoniluree, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

Pentru pacienți controlați inadecvat cu terapia dublă cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR γ

Doza trebuie să asigure sitagliptin administrat sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 100 mg) și o doză de metformin similară dozei administrate deja.

Pentru pacienți controlați inadecvat cu terapia dublă cu insulină și doza maximă tolerată de metformin

Doza trebuie să asigure sitagliptin administrat sub forma a 50 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 100 mg) și o doză de metformin similară dozei administrate deja. În cazul în care Efficib este administrat în asociere cu insulină, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de insulină, pentru a diminua riscul hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

Pentru diferitele doze de metformin, Efficib este disponibil în concentrații ale sitagliptinului de 50 mg și clorhidrat de metformin 850 mg sau clorhidrat de metformin 1 000 mg.

Toți pacienții trebuie să-și continue dieta recomandată cu o distribuție adecvată a ingestiei de carbohidrați pe parcursul zilei.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară [RFG] $\geq$ 60 ml/minut). RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu, o dată la 3-6 luni.

Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformin să fie împărțită în 2-3 prize pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformin la pacienții cu RFG $<$ 60 ml/minut, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Efficib, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

<u>RFG ml/minut</u>	<u>Metformin</u>	<u>Sitagliptin</u>
60-89	<i>Doza zilnică maximă este de 3 000 mg. Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asocieră cu diminuarea funcției renale.</i>	<i>Doza zilnică maximă este de 100 mg.</i>
45-59	<i>Doza zilnică maximă este de 2 000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.</i>	<i>Doza zilnică maximă este de 100 mg.</i>
30-44	<i>Doza zilnică maximă este de 1 000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.</i>	<i>Doza zilnică maximă este de 50 mg.</i>
< 30	<i>Metformin este contraindicat.</i>	<i>Doza zilnică maximă este de 25 mg.</i>

Insuficiență hepatică

Efficib nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Deoarece metforminul și sitagliptinul sunt excretați prin rinichi, Efficib trebuie utilizat cu precauție la vârstnici. Este necesară monitorizarea funcției renale pentru a ajuta la prevenirea acidozei lactice asociate cu metformin, în special la vârstnici (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Efficib nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani din cauza dovezilor insuficiente cu privire la eficacitate. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2. Efficib nu a fost studiat la pacienți copii cu vârsta sub 10 ani.

Mod de administrare

Efficib trebuie administrat de două ori pe zi în timpul meselor pentru a reduce reacțiile adverse gastro-intestinale asociate metforminului.

4.3 Contraindicații

Efficib este contraindicat la pacienți cu:

- hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi pct. 4.4 și 4.8);
- orice tip de acidoză metabolică acută (cum sunt acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- precomă diabetică;
- insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut) (vezi pct. 4.4);
- condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, cum sunt:
 - deshidratare,
 - infecție severă,
 - șoc,
 - administrare intravasculară de substanțe de contrast iodate (vezi pct. 4.4);
- boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum este:
 - insuficiență cardiacă sau respiratorie,
 - infarct miocardic recent,
 - șoc;
- insuficiență hepatică;
- intoxicație alcoolică acută, alcoolism;
- alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Efficib nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și nu trebuie utilizat pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatita acută

Utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Remisiunea pancreatitei a fost observată după întreruperea administrării de sitagliptin (cu sau fără tratament de susținere), dar foarte rar au fost raportate cazuri de pancreatită hemoragică sau necrotică și/sau deces. Dacă se suspectează pancreatita, Efficib și alte medicamente potențial suspecte trebuie întrerupte; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Efficib nu trebuie reluat. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Acidoză lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale sau de boală cardiorespiratorie sau de sepsis. Acumularea de metformin survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (vărsături severe, diaree, febră sau aport redus de lichide), administrarea metforminului trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (cum sunt antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformin. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul excesiv de alcool etilic, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În cazul apariției simptomelor suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea metforminului și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin ($< 7,35$), creștere a concentrațiilor plasmatiche de lactat (> 5 mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Pacienți cu boli mitocondriale cunoscute sau suspectate:

La pacienții cu boli mitocondriale cunoscute, de exemplu encefalopatie mitocondrială cu acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral (sindrom MELAS) și diabet zaharat matern ereditar și surditate (MIDD), metforminul nu este recomandat, din cauza riscului de exacerbare a acidozei lactice și a complicațiilor neurologice care pot duce la agravarea bolii.

În cazul unor semne și simptome care sugerează sindrom MELAS sau MIDD după administrarea de metformin, tratamentul cu metformin trebuie oprit imediat și trebuie efectuată cu promptitudine o evaluare în scop de diagnostic.

Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea (vezi pct. 4.2). Efficib este contraindicat la pacienții cu RFG < 30 ml/minut și administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor cu potențialul de a altera funcția renală (vezi pct. 4.3).

Hipoglicemie

Pacienții cărora li se administrează Efficib în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină pot prezenta risc de hipoglicemie. De aceea, poate fi necesară o scădere a dozei de sulfoniluree sau de insulină.

Reacții de hipersensibilitate

După punerea pe piață, la pacienții tratați cu sitagliptin au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave. Aceste reacții includ anafilaxie, angioedem și afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson. Debutul acestor reacții a avut loc în primele 3 luni după inițierea tratamentului cu sitagliptin, unele raportări înregistrându-se după prima doză. În cazul în care este suspectată o reacție

de hipersensibilitate, tratamentul cu Efficib trebuie întrerupt, trebuie analizate alte cauze posibile ale evenimentului și trebuie instituit un tratament alternativ pentru diabetul zaharat (vezi pct. 4.8).

Pemfigoid bulos

După punerea pe piață, la pacienții cărora li s-au administrat inhibitori DPP-4 inclusiv sitagliptin, au existat raportări privind apariția pemfigoidului bulos. În cazul în care este suspectată apariția pemfigoidului bulos, administrarea Efficib trebuie întreruptă.

Intervenție chirurgicală

Efficib trebuie întrerupt la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reluarea nutriției pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

Administrarea unei substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară a unor substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformin și creșterea riscului de acidoză lactică. Efficib trebuie întrerupt înainte de procedura imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluat decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Modificarea statusului clinic la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 controlat în prealabil

Un pacient cu diabet zaharat de tip 2 bine controlat în prealabil cu Efficib, care prezintă valori anormale ale testelor de laborator sau boală clinică (în special boală definită neclar și puțin) trebuie evaluat imediat pentru evidențierea cetoacidozei sau acidozei lactice. Evaluarea trebuie să includă valorile electroliților serici și cetonelor, glicemia și, dacă este indicat, valorile pH-ului sanguin, lactatului, piruvatului și metforminului. Dacă apare acidoza de orice formă, tratamentul trebuie oprit imediat și trebuie inițiate alte măsuri de corecție adecvate.

Deficit de vitamina B12

Metforminul poate reduce valorile serice de vitamina B12. Riscul de valori scăzute de vitamina B12 crește odată cu creșterea dozei de metformin, a duratei tratamentului și/sau la pacienții cu factori de risc cunoscuți a cauza deficit de vitamina B12. În cazul suspiciunii de deficit de vitamina B12 (cum este anemie sau neuropatie), valorile serice de vitamina B12 trebuie monitorizate. Monitorizarea periodică a vitaminei B12 poate fi necesară la pacienții cu factori de risc pentru deficit de vitamina B12. Tratamentul cu metformin trebuie continuat atât timp cât este tolerat și nu este contraindicat, iar tratamentul corectiv adecvat pentru deficitul de vitamina B12 trebuie administrat în conformitate cu ghidurile clinice actuale.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea asociată a unor doze multiple de sitagliptin (50 mg de două ori pe zi) și metformin (1 000 mg de două ori pe zi) nu a modificat în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai sitagliptinului sau metforminului, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunea medicamentoasă de ordin farmacocinetic cu Efficib; cu toate acestea, astfel de studii au fost efectuate utilizând substanțele active individuale, sitagliptinul și metforminul.

Utilizarea concomitentă nu este recomandată

Alcool

Intoxicația cu alcool etilic este asociată cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică.

Substanțe de contrast iodate

Eficacitatea trebuie întrerupt înainte de procedura imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluat decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Asocieri care necesită precauții pentru utilizare

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu, AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază (COX) II, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformin, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Expunerea sistemică la metformin și riscul de acidoză lactică pot crește în urma utilizării concomitente de medicamente care interferează cu sistemele obișnuite de transport tubular renal implicate în eliminarea pe cale renală a metforminului (de exemplu, transportorul cationic organic de tip 2 - *organic cationic transporter-2* [OCT2]/inhibitori ai efluxului toxinelor și a mai multor medicamente - *multidrug and toxin extrusion* [MATE] cum sunt ranolazina, vandetanib, dolutegravir și cimetidină). Se recomandă evaluarea beneficiilor și a riscurilor la utilizarea concomitentă a acestor medicamente. În cazul administrării concomitente a acestor medicamente, trebuie luate în considerare monitorizarea atentă a valorilor glicemiei, ajustarea dozei în limitele dozelor recomandate și modificări ale tratamentului antidiabetic.

Glucocorticoizii (administrați pe cale sistemică și locală), beta₂ agoniștii și diureticele prezintă activitate hiperglicemică intrinsecă. Pacientul trebuie informat în acest sens, iar glicemia trebuie monitorizată mai frecvent, în special la începutul tratamentului cu astfel de medicamente. Dacă este necesar, doza de medicament antihiperglicemic trebuie ajustată pe parcursul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

Inhibitorii ECA pot reduce valorile glicemiei. Dacă este necesar, doza de medicament antihiperglicemic trebuie ajustată pe parcursul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

Efectele altor medicamente asupra sitagliptinului

Datele *in vitro* și cele clinice descrise mai jos sugerează că riscul pentru interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic, ca urmare a administrării asociate a altor medicamente, este mic.

Studiile *in vitro* au arătat că principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea limitată a sitagliptinului este CYP3A4, cu contribuția CYP2C8. La pacienții cu funcție renală normală, metabolizarea, inclusiv prin CYP3A4, joacă doar un rol mic în clearance-ul sitagliptinului. În insuficiența renală severă sau boală renală în stadiu terminal (BRST) metabolizarea poate juca un rol mai important în eliminarea sitagliptinului. Din acest motiv, este posibil ca inhibitorii puternici ai CYP3A4 (adică, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicină) să influențeze negativ farmacocinetica sitagliptinului la pacienții cu insuficiență renală severă sau BRST. Efectele inhibitorilor puternici ai CYP3A4 în insuficiența renală nu au fost evaluate în studii clinice.

Studiile *in vitro* privind transportul au arătat că sitagliptinul este un substrat al glicoproteinei p și al transportorului 3 al anionului organic (OAT3). Transportul de sitagliptin mediat de OAT3 a fost inhibat *in vitro* de către probenecid, deși riscul interacțiunilor clinic semnificative este considerat a fi mic. Administrarea concomitentă de inhibitori OAT3 nu a fost evaluată *in vivo*.

Ciclosporină: A fost efectuat un studiu clinic pentru evaluarea efectului ciclosporinei, un inhibitor puternic al glicoproteinei p, asupra farmacocineticii sitagliptinului. Administrarea unei doze orale unice de 100 mg sitagliptin concomitent cu o doză orală unică de 600 mg ciclosporină a crescut ASC și C_{max} ale sitagliptinului cu aproximativ 29 %, respectiv cu aproximativ 68 %. Aceste modificări ale farmacocineticii sitagliptinului nu au fost considerate semnificative clinic. Clearance-ul renal al sitagliptinului nu s-a modificat în mod semnificativ. Prin urmare, nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative cu alți inhibitori ai glicoproteinei p.

Efectele sitagliptinului asupra altor medicamente

Digoxină: Sitagliptinul a avut un efect mic asupra concentrațiilor plasmatice de digoxină. După administrarea zilnică a 0,25 mg digoxină concomitent cu 100 mg sitagliptin, timp de 10 zile, ASC plasmatic al digoxinei a crescut în medie cu 11 %, iar C_{max} plasmatică a crescut în medie cu 18 %. Nu se recomandă ajustarea dozei de digoxină. Cu toate acestea, pacienții cu risc de toxicitate digoxinică trebuie monitorizați atunci când sitagliptinul și digoxina sunt administrate concomitent.

Datele sugerează că *in vitro*, sitagliptinul nu inhibă, nici nu induce izoenzimele CYP450. În studii clinice, sitagliptinul nu a influențat semnificativ farmacocinetica metforminului, gliburidei, simvastatinei, rosiglitazonei, warfarinei sau a contraceptivelor orale, furnizând dovezi *in vivo* ale unei capacități reduse de interacțiune cu substraturi ale CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 și transportorului cationic organic (*organic cationic transporter* - OCT). Sitagliptinul poate fi un inhibitor ușor al glicoproteinei p *in vivo*.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea sitagliptinului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari de sitagliptin (vezi pct. 5.3).

Un număr limitat de date sugerează că utilizarea metforminului la femei gravide nu se asociază cu un risc crescut de malformații congenitale. Studiile cu metformin efectuate la animale nu indică efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrionare sau fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Efficib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Dacă o pacientă dorește să rămână gravidă sau în cazul apariției unei sarcini, tratamentul trebuie întrerupt și pacientul trecut pe tratamentul cu insulină cât mai repede posibil.

Alăptarea

Nu au fost efectuate studii utilizând asocierea substanțelor active din acest medicament la animale care alăptează. În studii efectuate cu substanțele active individuale, atât sitagliptinul cât și metforminul sunt excretate în laptele șobolanilor care alăptează. Metforminul este excretat în cantități mici în laptele uman. Nu se cunoaște dacă sitagliptinul este excretat în laptele uman. Prin urmare, Efficib nu trebuie utilizat la femei care alăptează (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Datele la animale nu sugerează un efect al tratamentului cu sitagliptin asupra fertilității masculine și feminine. Nu există date disponibile la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Efficib nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje, trebuie avut în vedere faptul că la administrarea sitagliptinului au fost raportate amețelă și somnolență.

În plus, la utilizarea Efficib în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, pacienții trebuie atenționați asupra riscului de hipoglicemie.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Efficib comprimate, cu toate acestea a fost demonstrată bioechivalența Efficib cu sitagliptinul și metforminul administrate concomitent (vezi pct. 5.2). Au fost raportate reacții adverse grave, incluzând pancreatită și reacții de hipersensibilitate. Hipoglicemia a fost raportată la administrarea în asociere cu sulfoniluree (13,8 %) și insulină (10,9 %).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Sitagliptin și metformin

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos (Tabelul 1) utilizând terminologia MedDRA pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 1: Frecvența reacțiilor adverse observată în cadrul studiilor clinice controlate cu placebo și în experiența după punerea pe piață pentru sitagliptin și metformin în monoterapie

Reacție adversă	Frecvența reacției adverse
Tulburări hematologice și limfatice	
trombocitopenie	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar	
reacții de hipersensibilitate, incluzând răspunsuri anafilactice ^{*,†}	Frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	
hipoglicemie [†]	Frecvente
reducere a valorilor serice de vitamina B12/deficit de vitamina B12 [†]	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	
somnolență	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
boală pulmonară interstițială [*]	Frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	
diaree	Mai puțin frecvente
greață	Frecvente
flatulență	Frecvente
constipație	Mai puțin frecvente
durere la nivelul abdomenului superior	Mai puțin frecvente
vărsături	Frecvente
pancreatită acută ^{*,†,‡}	Frecvență necunoscută
pancreatită hemoragică și necrotică letală și non letală ^{*,†}	Frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
prurit [*]	Mai puțin frecvente
angioedem ^{*,†}	Frecvență necunoscută
erupție cutanată tranzitorie ^{*,†}	Frecvență necunoscută

Reacție adversă	Frecvența reacției adverse
urticarie ^{*,†}	Frecvență necunoscută
vasculită cutanată ^{*,†}	Frecvență necunoscută
afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson ^{*,†}	Frecvență necunoscută
pemfigoid bulos [*]	Frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
artralgie [*]	Frecvență necunoscută
mialgie [*]	Frecvență necunoscută
durere la nivelul extremităților [*]	Frecvență necunoscută
dorsalgie [*]	Frecvență necunoscută
artropatie [*]	Frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	
insuficiență renală [*]	Frecvență necunoscută
insuficiență renală acută [*]	Frecvență necunoscută

^{*}Reacțiile adverse au fost observate prin supravegherea după punerea pe piață.

[†]Vezi pct. 4.4.

[‡] Vezi mai jos studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Unele reacții adverse au fost observate mai frecvent în studiile privind utilizarea în asociere a sitagliptin și metformin cu alte medicamente antidiabetice decât în studiile privind utilizarea de sitagliptin și metformin în monoterapie. Acestea au inclus hipoglicemie (frecvența de apariție: foarte frecvente la asocierea cu sulfoniluree sau insulină), constipație (frecvente la asocierea cu sulfoniluree), edem periferic (frecvente la asocierea cu pioglitazonă) și cefalee și xerostomie (mai puțin frecvente la asocierea cu insulină).

Sitagliptin

În studiile de monoterapie cu sitagliptin 100 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu placebo, reacțiile adverse raportate au fost cefalee, hipoglicemie, constipație și amețeli.

La acești pacienți, evenimentele adverse raportate indiferent de relația de cauzalitate cu medicamentul, care au apărut în proporție de cel puțin 5 %, au inclus infecții ale tractului respirator superior și nazofaringite. În plus, osteoartrita și durerea la nivelul extremităților au fost raportate mai puțin frecvent (> 0,5 % mai mult printre utilizatorii de sitagliptin față de cei din grupul de control).

Metformin

Au fost raportate foarte frecvent simptome gastro-intestinale atât în studiile clinice cât și în utilizarea după punerea pe piață a metformin. Simptome gastro-intestinale cum sunt greața, vărsăturile, diareea, durerea la nivelul abdomenului și pierderea apetitului alimentar apar mai frecvent la începerea tratamentului și dispar spontan în cele mai multe cazuri. Reacțiile adverse suplimentare asociate cu metformin includ gust metalic (frecvente); acidoză lactică, tulburări ale funcției hepatice, hepatită, urticarie, eritem și prurit (foarte rare). Categoriile de frecvență se bazează pe informații din Rezumatul Caracteristicilor Produsului disponibil în Uniunea Europeană (UE) pentru metformin.

Copii și adolescenți

În studiile clinice cu sitagliptin + metformin la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani cu diabet zaharat de tip 2, profilul reacțiilor adverse a fost, în general, comparabil cu cel observat la adulți. La pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat sau nu tratament de fond cu insulină, administrarea sitagliptinului a fost asociată cu un risc crescut de hipoglicemie.

Studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară

Studiul care evaluează efectele cardiovasculare în urma administrării sitagliptin (TECOS) a inclus 7 332 pacienți cărora li s-a administrat sitagliptin, 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a RFCe a fost ≥ 30 și < 50 ml/minut/1,73 m²), și 7 339 pacienți tratați cu placebo din populația în intenție de tratament. Ambele tratamente au fost adăugate la schema terapeutică obișnuită care urmărește standardele regionale pentru valorile HbA_{1c} și factorii de risc CV. Incidența globală a evenimentelor adverse grave la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin a fost similară cu cea în cazul pacienților care au utilizat placebo.

În populația în intenție de tratament, printre pacienții care utilizau insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 2,7% la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin și 2,5% la pacienții cărora li s-a administrat placebo; printre pacienții care nu au utilizat insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 1% la pacienții tratați cu sitagliptin și 0,7% la pacienții tratați cu placebo. Incidența evenimentelor confirmate de apariție a pancreatitei a fost de 0,3% la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin și 0,2% la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studii clinice controlate, cu subiecți sănătoși, au fost administrate doze unice de până la 800 mg sitagliptin. Într-unul dintre studii au fost observate, la o doză de 800 mg sitagliptin, creșteri minime ale QTc, care nu au fost considerate relevante clinic. În studiile clinice nu există experiență cu doze mai mari de 800 mg. În studii clinice de Fază 1 cu doze multiple, la administrarea sitagliptinului în doze de până la 600 mg pe zi pentru perioade de până la 10 zile și 400 mg pe zi pentru perioade de până la 28 zile nu au fost observate reacții adverse clinice având legătură cu doza.

Un supradozaj mare cu metformin (sau riscurile coexistente de acidoză lactică) poate determina acidoză lactică, care reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital. Metoda cea mai eficientă de eliminare a lactatului și a metforminului este hemodializa.

În studii clinice, într-o ședință de 3- până la 4 ore de hemodializă a fost îndepărtată aproximativ 13,5 % din doză. Dacă este cazul, trebuie avută în vedere hemodializa prelungită. Nu se cunoaște dacă sitagliptinul este dializabil prin dializă peritoneală.

În cazul supradozajului, este rezonabilă aplicarea măsurilor obișnuite de susținere, de exemplu îndepărtarea substanței neabsorbite din tractul gastro-intestinal, monitorizare clinică (inclusiv efectuarea unei electrocardiogramme) și, dacă este necesar, instituirea tratamentului de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, combinații de medicamente antidiabetice orale, codul ATC: A10BD07.

Efficib asociază două medicamente antihiperglicemice cu mecanisme de acțiune complementare, pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: fosfat de sitagliptin, un inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) și clorhidratul de metformin, un membru al clasei biguanidelor.

Sitagliptin

Mecanism de acțiune

Fosfat de sitagliptin este un inhibitor puternic și înalt selectiv al enzimei dipeptidil peptidază 4 (DPP-4), activ pe cale orală, utilizat în tratamentul diabetului zaharat de tip 2. Inhibitorii DPP-4 reprezintă o clasă de medicamente care acționează sub formă de hormoni incretinici. Prin inhibarea enzimei DPP-4, sitagliptinul crește valorile a doi hormoni incretinici activi cunoscuți, peptidul 1 glucagon-like (PGL-1) și polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză (IG). Acești hormoni fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Când concentrațiile glucozei în sânge sunt normale sau crescute, PGL-1 și IG cresc sinteza și eliberarea insulinei din celulele beta pancreatice. PGL-1 reduce, de asemenea, secreția de glucagon din celulele alfa pancreatice, determinând diminuarea producției hepatice de glucoză. Atunci când valorile glucozei în sânge sunt mici, nu este stimulată eliberarea de insulină și nu este inhibată secreția de glucagon. Sitagliptinul este un inhibitor puternic și înalt selectiv al enzimei DPP-4, iar la concentrații terapeutice nu inhibă enzimele înrudite DPP-8 sau DPP-9. În ceea ce privește structura chimică și acțiunea farmacologică, sitagliptinul diferă de analogii de PGL-1, insulină, sulfoniluree sau meglitinide, biguanide, agonști de receptor gamma activat de proliferare a peroxizomilor (PPAR γ), inhibitori ai alfa-glucozidazei și analogi amilin.

Într-un studiu cu durata de două zile efectuat la subiecți sănătoși, sitagliptin administrat în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1, în timp ce metforminul administrat în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1 și ale PGL-1 total în proporții similare. Administrarea asociată de sitagliptin și metformin a avut un efect aditiv asupra concentrațiilor formei active de PGL-1. Sitagliptinul, dar nu și metforminul, a crescut concentrațiile formei active de IG.

Eficacitate și siguranță clinică

În general, sitagliptinul a îmbunătățit controlul glicemic când a fost utilizat sub formă de monoterapie sau sub forma unui tratament asociat la pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 2.

În studii clinice, sitagliptinul administrat în monoterapie a îmbunătățit controlul glicemic, asociindu-se cu reducerea semnificativă a valorilor hemoglobinei A_{1c} (HbA_{1c}) și a valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar și postprandial. Reducerea valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar (glicemie *à jeun* - GJ) a fost observată la 3 săptămâni, primul moment în timp la care GJ a fost măsurată. Incidența hipoglicemiei observată la pacienții tratați cu sitagliptin a fost similară cu cea observată pentru placebo. În cursul tratamentului cu sitagliptin, greutatea corporală nu a crescut față de cea inițială. S-a observat îmbunătățirea markerilor surogat ai funcției celulelor beta, inclusiv HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β – Modelul β de evaluare a homeostaziei), raportul proinsulină-insulină și parametrii de responsivitate ai celulelor beta, din cadrul testului de toleranță la glucoză cu determinări frecvente.

Studii clinice cu sitagliptin în asociere cu metformin

Într-un studiu clinic cu durata de 24 săptămâni, controlat cu placebo, conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinului 100 mg o dată pe zi, adăugat la tratamentul neîntrerupt cu metformin, sitagliptinul a determinat îmbunătățiri semnificative ale valorilor parametrilor glicemici, în comparație cu placebo. Modificarea greutății corporale față de momentul inițial a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptin comparativ cu placebo. În acest studiu clinic, incidența hipoglicemiei raportate a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptin, comparativ cu placebo.

Într-un studiu clinic cu design factorial cu durata de 24 săptămâni, controlat cu placebo, administrarea inițială de sitagliptin 50 mg de două ori pe zi în asociere cu metformin (500 mg sau 1 000 mg de două ori pe zi) a determinat îmbunătățiri semnificative ale valorilor parametrilor glicemici, comparativ cu fiecare administrare a acestora în monoterapie. Scăderea greutății corporale în cazul administrării sitagliptinului în asociere cu metformin a fost similară cu cea observată la administrarea metforminului în monoterapie sau la administrarea placebo; la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin în monoterapie nu s-a înregistrat nicio modificare față de valoarea inițială. Incidența hipoglicemiei în cadrul grupurilor de tratament a fost similară.

Studiu clinic cu sitagliptin în asociere cu metformin și o sulfoniluree

Un studiu clinic cu durată de 24 săptămâni, controlat cu placebo, a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinului (100 mg o dată pe zi) adăugat la glimepiridă (în monoterapie sau în asociere cu metformin). Adăugarea sitagliptinului la glimepiridă și metformin a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Pacienții tratați cu sitagliptin au prezentat o creștere modestă a greutății corporale (+1,1 kg), comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo.

Studiu clinic cu sitagliptin în asociere cu metformin și un agonist PPAR γ

Un studiu clinic cu durată de 26 săptămâni controlat cu placebo a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinului (100 mg o dată pe zi) adăugat la asocierea dintre pioglitazonă și metformin. Adăugarea sitagliptinului la pioglitazonă și metformin a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Modificarea greutății corporale față de valoarea inițială a fost similară la pacienții tratați cu sitagliptin comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. Incidența hipoglicemiei a fost, de asemenea, similară la pacienții tratați cu sitagliptin sau cu placebo.

Studiu clinic cu sitagliptin în asociere cu metformin și insulină

Un studiu clinic cu durată de 24 săptămâni controlat cu placebo a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța administrării sitagliptinului (100 mg o dată pe zi) adăugat la insulină (la o doză stabilă pentru cel puțin 10 săptămâni) cu sau fără metformin (cel puțin 1 500 mg). La pacienți utilizând insulină premixată, doza zilnică medie a fost de 70,9 U pe zi. La pacienți utilizând insulină non-premixată (cu durată de acțiune intermediară/lungă), doza zilnică medie a fost de 44,3 U pe zi. Datele de la 73 % dintre pacienți cărora li s-a administrat metformin sunt prezentate în Tabelul 2. Adăugarea sitagliptinului la insulină a determinat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici. Nu a existat nicio modificare semnificativă a greutății corporale față de valoarea inițială în niciunul dintre grupuri.

Tabel 2: Rezultatele HbA_{1c} în studii clinice controlate cu placebo, cu administrarea tratamentului asociat dintre sitagliptin și metformin*

Studiu	Valoarea medie inițială HbA _{1c} (%)	Modificarea medie față de momentul inițial a HbA _{1c} (%)	Modificarea medie cu corecție placebo a HbA _{1c} (%) (ÎI 95 %)
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la tratament neîntrerupt cu metformin (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8; -0,5)
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la tratament neîntrerupt cu glimepiridă + metformin (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1; -0,7)
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapie neîntreruptă cu pioglitazonă+ metformin (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0; -0,5)
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi adăugat la terapie neîntreruptă cu insulină + metformin (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7; -0,4)

Studiu	Valoarea medie inițială HbA _{1c} (%)	Modificarea medie față de momentul inițial a HbA _{1c} (%)	Modificarea medie cu corecție placebo a HbA _{1c} (%) (ÎI 95 %)
Tratament inițial (de două ori pe zi) : sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8; -1,3)
Tratament inițial (de două ori pe zi) : sitagliptin 50 mg + metformin 1 000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3; -1,8)

* Toți pacienții din populația tratată (o analiză intenție-de-tratament).

[†] Media celor mai mici pătrate ajustată pentru statusul anterior tratamentului antihiperglicemic și valorii inițiale.

[‡] p<0,001 comparativ cu placebo sau cu tratamentul placebo + asociere.

^{||} HbA_{1c} (%) la săptămâna 24.

^{††} HbA_{1c} (%) la săptămâna 26.

[§] Media celor mai mici pătrate ajustată pentru utilizarea insulinei la Vizita 1 (premixată față de non-premixată [cu durată de acțiune intermediară sau lungă]) și valoarea inițială.

Într-un studiu clinic cu durata de 52 săptămâni, care a comparat eficacitatea și siguranța adăugării sitagliptinului 100 mg administrat o dată pe zi sau glipizidei (o sulfoniluree) la pacienții cu control glicemic inadecvat prin monoterapia cu metformin, sitagliptinul a fost similar glipizidei în ceea ce privește reducerea HbA_{1c} (-0,7 % modificare medie față de momentul inițial la săptămâna 52, cu HbA_{1c} la momentul inițial de aproximativ 7,5 % în ambele grupuri). Doza medie de glipizidă utilizată în grupul comparator a fost de 10 mg pe zi cu aproximativ 40 % dintre pacienți necesitând o doză de glipizidă ≤ 5 mg pe zi de-a lungul studiului. Cu toate acestea, mai mulți pacienți din grupul tratat cu sitagliptin au întrerupt tratamentul datorită lipsei eficacității față de grupul tratat cu glipizidă. Pacienții care au fost tratați cu sitagliptin au prezentat o reducere medie semnificativă a greutatei corporale față de valoarea inițială (-1,5 kg), comparativ cu o creștere semnificativă în greutate a pacienților cărora li s-a administrat glipizidă (+1,1 kg). În acest studiu, raportul proinsulină/insulină, un marker al eficienței sintezei și eliberării insulinei, a fost îmbunătățit cu sitagliptin și deteriorat în tratamentul cu glipizidă. Incidența hipoglicemiei în grupul tratat cu sitagliptin (4,9 %) a fost semnificativ mai mică decât în grupul tratat cu glipizidă (32,0 %).

Un studiu clinic controlat cu placebo cu durata de 24 săptămâni, care a inclus 660 de pacienți, a fost conceput să evalueze eficacitatea și siguranța economisirii insulinei în cazul administrării de sitagliptin (100 mg o dată pe zi) împreună cu insulină glargin cu sau fără metformin (cel puțin 1500 mg) în timpul intensificării tratamentului cu insulină. În rândul pacienților care luau metformin, valoarea inițială a HbA_{1c} a fost 8,70% și valoarea inițială a dozei de insulină a fost 37 UI/zi. Pacienții au fost instruiți să-și determine doza de insulină glargin pe baza valorilor glicemiei din sângele capilar în condiții de repaus alimentar. În rândul pacienților care luau metformin, la săptămâna 24, creșterea dozei zilnice de insulină a fost de 19 UI/zi la pacienții tratați cu sitagliptin și de 24 UI/zi la pacienții tratați cu placebo. Reducerea valorii HbA_{1c} la pacienții tratați cu sitagliptin, metformin și insulină a fost de -1,35%, comparativ cu -0,90% la pacienții tratați cu placebo, metformin și insulină, o diferență de -0,45% [ÎI 95%: -0,62, -0,29]. Incidența hipoglicemiei a fost de 24,9% la pacienții tratați cu sitagliptin, metformin și insulină și 37,8% la pacienții tratați cu placebo, metformin și insulină. Diferența s-a datorat în principal unui procent mai mare al pacienților din grupul placebo care au experimentat 3 sau mai multe episoade de hipoglicemie (9,1 comparativ cu 19,8 %). Nu a existat nicio diferență privind incidența hipoglicemiei severe.

Metformin

Mecanism de acțiune

Metforminul este o biguanidă cu efecte antihiperglicemice, reducând atât valorile glucozei plasmatice bazale, cât și postprandiale. Acesta nu stimulează secreția de insulină și, prin urmare, nu produce hipoglicemie.

Metforminul poate acționa prin trei mecanisme:

- prin diminuarea producției de glucoză hepatică prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei
- în mușchi, prin creșterea moderată a sensibilității la insulină, îmbunătățind captarea și utilizarea glucozei la nivel periferic
- prin întârzierea absorbției glucozei la nivel intestinal.

Metforminul stimulează sinteza intracelulară de glicogen, acționând asupra glicogen-sintetazei.

Metforminul crește capacitatea de transport a anumitor tipuri de transportori membranari ai glucozei (GLUT-1 și GLUT-4).

Eficacitate și siguranță clinică

La om, independent de acțiunea sa asupra glicemiei, metforminul are efecte favorabile asupra metabolismului lipidelor. Acest efect a fost observat la doze terapeutice în studii clinice controlate, pe termen mediu sau lung: metforminul scade valorile colesterolului total, LDL colesterolului și trigliceridelor.

Studiul randomizat prospectiv (UKPDS) a stabilit beneficiile pe termen lung ale controlului intensiv al glucozei sanguine în diabetul zaharat de tip 2. Analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali tratați cu metformin, după eșecul utilizării exclusive a regimului alimentar, a indicat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut pentru orice complicație asociată diabetului zaharat, în grupul tratat cu metformin (29,8 evenimente/1 000 pacient-ani), comparativ cu utilizarea exclusivă a regimului alimentar (43,3 evenimente/1 000 pacient-ani), $p=0,0023$, și comparativ cu grupurile combinate tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie (40,1 evenimente/1 000 pacient-ani), $p=0,0034$
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate asociată diabetului zaharat: metformin 7,5 evenimente/1 000 pacient-ani, utilizarea exclusivă a regimului alimentar 12,7 evenimente/1 000 pacient-ani, $p=0,017$
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate generală: metformin 13,5 evenimente/1 000 pacient-ani, comparativ cu utilizarea exclusivă a regimului alimentar 20,6 evenimente/1 000 pacient-ani, ($p=0,011$), și comparativ cu grupurile combinate tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie 18,9 evenimente/1 000 pacient-ani ($p=0,021$)
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1 000 pacient-ani, utilizarea exclusivă a regimului alimentar 18 evenimente/1 000 pacient-ani, ($p=0,01$).

TECOS a fost un studiu randomizat care a inclus 14 671 pacienți din populația în intenție de tratament cu o valoare a $HbA_{1c} \geq 6,5$ până la 8% cu boală CV confirmată care au utilizat sitagliptin (7 332) 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a RFCe a fost ≥ 30 și < 50 ml/minut/1,73 m²) sau placebo (7 339) adăugate la schema terapeutică obișnuită care urmărește standardele regionale pentru valorile HbA_{1c} și factorii de risc CV. Pacienții cu o valoare a RFCe < 30 ml/minut/1,73 m² nu au fost incluși în studiu. Populația de studiu a cuprins 2 004 pacienți cu vârsta ≥ 75 ani și 3 324 pacienți cu insuficiență renală (RFCe < 60 ml/minut/1,73 m²).

Pe parcursul studiului, diferența globală medie estimată a valorii HbA_1 între grupurile care au utilizat sitagliptin și placebo a fost de 0,29% (0,01), 95% ÎI (-0,32, -0,27); $p < 0,001$.

Criteriul final principal de evaluare cardiovasculară a fost o asociere a primei apariții de deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru angină instabilă. Criteriile finale secundare de evaluare cardiovasculară au inclus prima apariție de deces cardiovascular, infarct miocardic neletal sau accident vascular cerebral neletal; prima apariție a componentelor individuale ale obiectivului primar compus; mortalitatea determinată de toate cauzele; internări în spital pentru insuficiența cardiacă congestivă.

După o perioadă mediană de urmărire de 3 ani, atunci când a fost adăugată la schema terapeutică obișnuită, sitagliptinul, nu a crescut riscul de evenimente adverse cardiovasculare majore sau riscul de spitalizare pentru insuficiența cardiacă comparativ cu schema terapeutică obișnuită fără sitagliptin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (Tabelul 3).

Tabelul 3: Ratele de apariție a efectelor cardiovasculare compuse și efectele secundare cheie

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Indice de risc (95 % ÎÎ)	valoarea -p [†]
	N (%)	Rata incidenței la 100 pacie nt-ani*	N (%)	Rata incidenței la 100 pacie nt-ani*		
Analiza în populația în intenție de tratament						
Număr de pacienți	7 332		7 339			
Criterii finale principale compuse (deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal, sau spitalizare pentru angină instabilă)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
Criterii finale secundare compuse (deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, sau accident vascular cerebral neletal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Efecte secundare						
Deces cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5)	1,7	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Toate tipurile de infarct miocardic (letal și neletal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Toate tipurile de accident vascular cerebral (letal și neletal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Spitalizare pentru angină instabilă	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Deces din alte cauze	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,01 (0,90–1,14)	0,875
					1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Rata incidenței la 100 pacient-ani este calculată ca $100 \times (\text{numărul total de pacienți care prezintă} \geq 1 \text{ eveniment pe parcursul perioadei de expunere eligibile pe numărul total de pacient-ani de urmărire})$.

[†] Bazat pe modelul Cox stratificat în funcție de regiune. Pentru criteriile finale de evaluare compuse, valorile p corespund unui test de non-inferioritate care încearcă să demonstreze că indicele de risc este mai mic de 1,3. Pentru toate celelalte criterii finale de evaluare, valorile p corespund unui test al diferențelor privind indicii de risc.

[‡] Analiza spitalizării pentru insuficiență cardiacă a fost ajustată pentru pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă la momentul initial.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Efficib la toate subgrupele de copii și adolescenți în diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Siguranța și eficacitatea adăugării sitagliptinului la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani cu diabet zaharat de tip 2 și control glicemic inadecvat prin administrarea de metformin cu sau fără insulină au fost evaluate în două studii pe parcursul a 54 săptămâni. Adăugarea sitagliptinului (administrat ca sitagliptin + metformin sau sitagliptin + metformin cu eliberare prelungită (XR)) a fost comparată cu adăugarea placebo la metformin sau metformin XR.

În timp ce superioritatea în ceea ce privește reducerea valorii HbA_{1c} a fost demonstrată pentru sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR comparativ cu metformin, la săptămâna 20, în analiza cumulativă a acestor două studii, rezultatele din studiile individuale au fost inconsecvente. În plus, nu a fost observată o eficacitate mai mare pentru sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR comparativ cu metformin, la săptămâna 54. Prin urmare, Efficib nu trebuie utilizat la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani din cauza dovezilor insuficiente cu privire la eficacitate (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Efficib

Un studiu de bioechivalență efectuat la subiecți sănătoși a demonstrat că asocierea din comprimatele Efficib (sitagliptin/clorhidrat de metformin) este bioechivalentă cu administrarea asociată de fosfat de sitagliptin și clorhidrat de metformin sub formă de comprimate separate.

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale substanțelor active individuale din Efficib.

Sitagliptin

Absorbție

După administrarea orală a unei doze de 100 mg la subiecți sănătoși, sitagliptinul a fost rapid absorbit, cu concentrațiile plasmatice maxime (valoarea mediană a T_{max}) înregistrate la 1 până la 4 ore după administrarea dozei, ASC plasmatic mediu al sitagliptinului fiind de $8,52 \mu M \cdot ora$, iar C_{max} fiind de 950 nM. Biodisponibilitatea absolută a sitagliptinului este de aproximativ 87 %. Deoarece administrarea concomitentă cu sitagliptin a unei mese bogate în lipide nu a avut niciun efect asupra parametrilor farmacocinetici, sitagliptinul poate fi administrat cu sau fără alimente.

ASC plasmatic al sitagliptinului a crescut proporțional cu doza. Relația de proporționalitate cu doza nu s-a stabilit pentru C_{max} și C_{24ore} (C_{max} a crescut mai mult decât proporțional cu doza, iar C_{24ore} a crescut mai puțin decât proporțional cu doza).

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă a unei doze unice de 100 mg sitagliptin la subiecți sănătoși, este de aproximativ 198 litri. Fracțiunea de sitagliptin care se leagă în mod reversibil de proteinele plasmatice este mică (38 %).

Metabolizare

Sitagliptinul se elimină în principal nemodificat prin urină, iar metabolizarea este minoră. Aproximativ 79 % din doza de sitagliptin se elimină sub formă nemodificată prin urină.

După administrarea orală a unei doze de sitagliptin marcat cu $[^{14}C]$, aproximativ 16 % din radioactivitate a fost excretată ca metaboliți ai sitagliptinului. Au fost detectați șase metaboliți, în concentrații foarte mici, și nu este de așteptat ca aceștia să contribuie la activitatea inhibitorie a DPP-4 plasmatic manifestată de sitagliptin. Studiile *in vitro* au indicat faptul că principala enzimă responsabilă de metabolizarea limitată a sitagliptinului este CYP3A4, cu o contribuție a CYP2C8.

Datele *in vitro* au arătat că sitagliptinul nu este un inhibitor al izoenzimelor citocromului P, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 sau 2B6 și nu este un inductor al CYP3A4 sau CYP1A2.

Eliminare

După administrarea la subiecți sănătoși a unei doze orale de sitagliptin marcat cu $[^{14}C]$, aproximativ 100 % din radioactivitatea administrată a fost eliminată prin materiile fecale (13 %) sau urină (87 %), în interval de o săptămână de la administrarea dozei. $T_{1/2}$ aparent prin eliminare, după administrarea orală a unei doze de 100 mg sitagliptin, a fost de aproximativ 12,4 ore. Acumularea sitagliptinului după administrarea de doze repetate este minimă. Clearance-ul renal a fost de aproximativ 350 ml/minut.

Eliminarea sitagliptinului se produce, în principal, prin excreție renală și implică mecanismul de secreție tubulară activă. Sitagliptinul este un substrat al transportorului anionic organic uman 3 (human organic anion transporter-3 – hOAT-3), care ar putea fi implicat în eliminarea renală a sitagliptinului. Relevanța clinică a hOAT-3 în transportul sitagliptinului nu a fost încă stabilită. Sitagliptinul este, de asemenea, un substrat al glicoproteinei p, care ar putea fi implicată, de asemenea, în medierea eliminării renale a sitagliptinului. Cu toate acestea, ciclosporina, un inhibitor al glicoproteinei p, nu a redus clearance-ul renal al sitagliptinului. Sitagliptinul nu este un substrat pentru OCT2 sau OAT1 sau transportorii PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptinul nu a inhibat OAT3 ($IC_{50}=160 \mu M$) sau transportul mediat

de glicoproteina p (până la 250 μ M), la concentrații plasmatice terapeutice relevante. Într-un studiu clinic, sitagliptinul a avut un efect mic asupra concentrațiilor plasmatice de digoxină indicând faptul că sitagliptinul poate fi un inhibitor slab al glicoproteinei p.

Caracteristici la pacienți

Parametrii farmacocinetici ai sitagliptinului la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au fost, în general, similari celor înregistrați la subiecții sănătoși.

Insuficiență renală

A fost efectuat un studiu deschis, cu doze unice, pentru evaluarea farmacocineticii unei doze reduse de sitagliptin (50 mg) la pacienți cu diverse grade de insuficiență renală cronică, comparativ cu subiecți normali, sănătoși din grupul de control. Studiul a inclus pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, dar și pacienți cu BRST care efectuează hemodializă. Suplimentar, efectele insuficienței renale asupra proprietăților farmacocinetice ale sitagliptinului la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (inclusiv cu BRST) au fost evaluate utilizând analize farmacocinetice populaționale.

Comparativ cu subiecții normali, sănătoși din grupul de control, la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($\text{RFG} \geq 60$ până la < 90 ml/minut), ASC plasmatic al sitagliptinului a crescut de aproximativ 1,2 ori și respectiv, de 1,6 ori, la pacienții cu insuficiență renală moderată ($\text{RFG} \geq 45$ până la < 60 ml/minut). Deoarece creșterile de această amploare nu sunt relevante clinic, la acești pacienți nu este necesară ajustarea dozei.

ASC plasmatic al sitagliptinului a crescut de aproximativ 2 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată ($\text{RFG} \geq 30$ până la < 45 ml/minut), și de aproximativ 4 ori la pacienții cu insuficiență renală severă ($\text{RFG} < 30$ ml/minut), inclusiv la pacienții cu BRST care efectuează hemodializă. Sitagliptinul a fost îndepărtat în proporție redusă prin hemodializă (13,5 % într-o ședință de 3-până la 4 ore de hemodializă inițiată la 4 ore de la administrarea dozei).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor Child-Pugh ≤ 9) nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptin. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh > 9). Cu toate acestea, deoarece sitagliptinul se elimină, în principal, pe cale renală, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică severă să influențeze farmacocinetica sitagliptinului.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. O analiză farmacocinetică populațională a datelor provenite din studii de fază I și II a indicat faptul că vârsta nu a avut un impact semnificativ clinic asupra farmacocineticii sitagliptinului. Subiecții vârstnici (cu vârsta de 65 până la 80 ani) au prezentat concentrații plasmatice de sitagliptin cu aproximativ 19 % mai mari, comparativ cu subiecții mai tineri.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica sitagliptinului (doză unică de 50 mg, 100 mg sau 200 mg) a fost investigată la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 până la 17 ani) cu diabet zaharat de tip 2. La această populație, valoarea ASC a sitagliptinului din plasmă, în funcție de doză, a fost cu aproximativ 18 % mai mică, comparativ cu cea a pacienților adulți cu diabet zaharat de tip 2, pentru o doză de 100 mg. Nu au fost efectuate studii cu sitagliptin la pacienți copii cu vârsta < 10 ani.

Alte caracteristici ale pacienților

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex, rasă sau indice de masă corporală (IMC). Aceste caracteristici nu au avut un impact semnificativ clinic asupra farmacocineticii sitagliptinului, pe baza unei analize globale a datelor farmacocinetice provenite din studii de fază I și a unei analize farmacocinetice populaționale a datelor provenite din studii de fază I și II.

Metformin

Absorbție

După administrarea orală a unei doze de metformin, T_{max} este atins în 2,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat de 500 mg metformin este de aproximativ 50-60 % la subiecții sănătoși. După administrarea orală a unei doze, fracțiunea neabsorbită regăsită în materiile fecale a fost de 20-30 %.

După administrarea orală, absorbția metforminului este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metforminului nu este liniară. La dozele obișnuite de metformin și la schemele obișnuite de administrare a dozelor, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 24-48 ore și sunt, în general, mai mici de 1 $\mu\text{g/ml}$. În studii clinice controlate, valorile plasmatice maxime ale metforminului (C_{max}) nu au depășit 5 $\mu\text{g/ml}$, chiar și la doze maxime.

Alimentele întârzie ușor și scad gradul absorbției metforminului. După administrarea unei doze de 850 mg, s-a observat o reducere cu 40 % a concentrației plasmatice maxime, o reducere cu 25 % a ASC și o prelungire cu 35 minute a timpului de atingere a concentrației plasmatice maxime. Relevanța clinică a acestei reduceri nu este cunoscută.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice este neglijabilă. Metforminul se repartizează în eritrocite. Concentrația sanguină maximă este mai mică decât concentrația plasmatică maximă și apare aproximativ în același timp. Este cel mai probabil ca hematiile să reprezinte un al doilea compartiment de distribuție. Volumul mediu de distribuție (V_d) a variat între 63-276 l.

Metabolizare

Metforminul este excretat sub formă nemodificată în urină. Nu s-au identificat metaboliți la om.

Eliminare

Clearance-ul renal al metforminului este $> 400 \text{ ml/minut}$, indicând faptul că metforminul se elimină prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După administrarea orală a unei doze, timpul aparent terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore. Când funcția renală este afectată, clearance-ul renal scade proporțional cu cel al creatininei și astfel timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit, determinând concentrații crescute de metformin în plasmă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii la animale utilizând Efficib.

În studii cu durată de 16 săptămâni în care câinii au fost tratați fie cu metformin în monoterapie, fie cu o asocieră dintre metformin și sitagliptin, nu a fost observată toxicitate suplimentară la utilizarea asocierii. În aceste studii, valoarea la care nu s-a observat niciun efect (no-effect level - NOEL) a fost observat la valori ale expunerii la sitagliptin de aproximativ 6 ori expunerea umană și la metformin de aproximativ 2,5 ori expunerea umană.

Următoarele date reprezintă rezultate din studii efectuate individual cu sitagliptin sau metformin.

Sitagliptin

La valori ale expunerii sistemice de 58 ori mai mari decât valoarea de expunere la om au fost observate toxicitate renală și hepatică la rozătoare, în timp ce, la valori de 19 ori mai mari decât valoarea de expunere la om, nu a fost detectat niciun efect. Anomalii ale incisivilor au fost observate la șobolani, la valori ale expunerii de 67 ori mai mari decât valoarea clinică de expunere; valoarea la care nu s-a observat niciun efect pentru această anomalie a fost de 58 ori mai mare, pe baza unui studiu la șobolani cu durată de 14 săptămâni. Nu se cunoaște relevanța acestor date pentru specia umană. La valori ale expunerii de aproximativ 23 ori mai mari decât valoarea clinică de expunere au fost observate la câini semne fizice tranzitorii asociate tratamentului, dintre care unele sugerează o toxicitate neurologică, cum sunt respirație cu gura deschisă, salivare, vărsături spumoase, albe, ataxie, tremurături, activitate redusă și/sau postură cifotică. În plus, la valori ale expunerii sistemice de

aproximativ 23 ori mai mari decât valoarea de expunere la om a fost observată histologic o foarte ușoară până la ușoară degenerare a mușchilor scheletici. Valoarea la care nu s-a observat niciun efect pentru această anomalie a fost de 6 ori valoarea clinică de expunere.

În studiile preclinice, sitagliptinul nu a demonstrat efecte genotoxice. Sitagliptinul nu a fost carcinogen la șoarece. La șobolani s-a înregistrat, la valori ale expunerii sistemice de 58 ori mai mari decât valoarea de expunere la om, o incidență crescută a adenoamelor și carcinoamelor hepatice. Deoarece s-a demonstrat că hepatotoxicitatea s-a corelat cu inducerea neoplaziilor hepatice la șobolani, este probabil ca această incidență crescută a tumorilor hepatice la șobolani să fie secundară toxicității cronice hepatice la această doză mare. Datorită limitei mari de siguranță (nivel de 19 ori mai mare decât valoarea de expunere pentru care nu s-a observat această anomalie), aceste modificări neoplazice nu sunt considerate relevante pentru om.

La masculii și femelele de șobolani, la care sitagliptinul a fost administrat înainte de, și pe durata perioadei de împerechere, nu au fost observate reacții adverse asociate tratamentului asupra fertilității.

Într-un studiu de dezvoltare pre-/postnatală efectuat la șobolani, sitagliptinul nu a demonstrat reacții adverse.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au indicat, la valori ale expunerii sistemice mai mari de 29 ori față de valorile de expunere la om, o incidență ușor crescută a malformațiilor costale fetale (absența unor coaste, hipoplazie sau coaste ondulate) asociate tratamentului, la pui de șobolani. La iepuri a fost observată toxicitate maternă, la valori mai mari de 29 ori față de valorile de expunere la om. Datorită limitelor mari de siguranță, aceste rezultate nu sugerează existența unui risc relevant pentru reproducerea umană. Sitagliptinul este secretat în cantități considerabile în laptele femelelor de șobolani (raportul concentrațiilor în lapte/plasmă 4:1).

Metformin

Datele preclinice referitoare la metformin nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de evaluare a siguranței farmacologice, toxicității după doze repetate, genotoxicității, potențialului carcinogen și toxicității asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

celuloză microcristalină (E460)
povidonă K29/32 (E1201)
laurilsulfat de sodiu
stearilfumarat de sodiu

Filmul comprimatului

polivinil alcool
macrogol 3350
talc (E553b)
dioxid de titan (E171)
oxid roșu de fer (E172)
oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere opace (PVC/PE/PVDC și aluminiu).

Ambalaje cu 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 comprimate filmate, ambalaje multiple conținând 196 (2 ambalaje cu 98) și 168 (2 ambalaje cu 84) comprimate filmate. Ambalaje cu 50 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Efficib 50 mg/850 mg comprimate filmate

EU/1/08/457/001
EU/1/08/457/002
EU/1/08/457/003
EU/1/08/457/004
EU/1/08/457/005
EU/1/08/457/006
EU/1/08/457/007
EU/1/08/457/015
EU/1/08/457/017
EU/1/08/457/019
EU/1/08/457/020

Efficib 50 mg/1 000 mg comprimate filmate

EU/1/08/457/008
EU/1/08/457/009
EU/1/08/457/010
EU/1/08/457/011
EU/1/08/457/012
EU/1/08/457/013
EU/1/08/457/014
EU/1/08/457/016
EU/1/08/457/018
EU/1/08/457/021

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 iulie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 martie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Efficib 50 mg/850 mg comprimate filmate
sitagliptin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține fosfat de sitagliptin monohidrat echivalent cu sitagliptin 50 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate
112 comprimate filmate
168 comprimate filmate
180 comprimate filmate
196 comprimate filmate
50 x 1 comprimate filmate
Ambalaj multiplu conținând 196 (2 ambalaje cu 98) comprimate filmate
Ambalaj multiplu conținând 168 (2 ambalaje cu 84) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/457/001 14 comprimate filmate
EU/1/08/457/002 28 comprimate filmate
EU/1/08/457/003 56 comprimate filmate
EU/1/08/457/019 60 comprimate filmate
EU/1/08/457/004 112 comprimate filmate
EU/1/08/457/005 168 comprimate filmate
EU/1/08/457/020 180 comprimate filmate
EU/1/08/457/006 196 comprimate filmate
EU/1/08/457/007 50 x 1 comprimate filmate
EU/1/08/457/015 196 (2 x 98) comprimate filmate
EU/1/08/457/017 168 (2 x 84) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Efficib
50 mg/850 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE INTERMEDIARĂ pentru ambalaje multiple 2 ambalaje – fără chenar albastru –
50 mg/850 mg comprimate filmate**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efficib 50 mg/850 mg comprimate filmate
sitagliptin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține fosfat de sitagliptin monohidrat echivalent cu sitagliptin 50 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

98 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu, ce nu poate fi vândută separat.
84 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu, ce nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/457/015
EU/1/08/457/017

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Efficib
50 mg/850 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este aplicabil.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este aplicabil.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE
--

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efficib 50 mg/850 mg comprimate
sitagliptin/clorhidrat de metformin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Efficib 50 mg/1 000 mg comprimate filmate
sitagliptin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține fosfat de sitagliptin monohidrat echivalent cu sitagliptin 50 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate
112 comprimate filmate
168 comprimate filmate
180 comprimate filmate
196 comprimate filmate
50 x 1 comprimate filmate
Ambalaj multiplu conținând 196 (2 ambalaje cu 98) comprimate filmate
Ambalaj multiplu conținând 168 (2 ambalaje cu 84) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/457/008 14 comprimate filmate
EU/1/08/457/009 28 comprimate filmate
EU/1/08/457/010 56 comprimate filmate
EU/1/08/457/021 60 comprimate filmate
EU/1/08/457/011 112 comprimate filmate
EU/1/08/457/012 168 comprimate filmate
EU/1/08/457/022 180 comprimate filmate
EU/1/08/457/013 196 comprimate filmate
EU/1/08/457/014 50 x 1 comprimate filmate
EU/1/08/457/016 196 (2 x 98) comprimate filmate
EU/1/08/457/018 168 (2 x 84) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Efficib
50 mg/1 000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE INTERMEDIARĂ pentru ambalaje multiple 2 ambalaje – fără chenar albastru –
50 mg/1 000 mg comprimate filmate**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efficib 50 mg/1 000 mg comprimate filmate
sitagliptin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține fosfat de sitagliptin monohidrat echivalent cu sitagliptin 50 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

98 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu ce nu poate fi vândută separat.
84 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu ce nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/457/016
EU/1/08/457/018

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Efficib
50 mg/1 000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este aplicabil.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este aplicabil.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE
--

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efficib 50 mg/1 000 mg comprimate
sitagliptin/clorhidrat de metformin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Efficib 50 mg/850 mg comprimate filmate
Efficib 50 mg/1 000 mg comprimate filmate
sitagliptin/clorhidrat de metformin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Efficib și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Efficib
3. Cum să utilizați Efficib
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Efficib
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Efficib și pentru ce se utilizează

Efficib conține două medicamente diferite denumite sitagliptin și metformin.

- sitagliptinul aparține unei clase de medicamente denumită inhibitori DPP-4 (inhibitori ai dipeptidil peptidazei-4)
- metforminul aparține unei clase de medicamente denumită biguanide.

Acestea acționează împreună pentru a controla valorile zahărului din sânge la pacienții adulți cu o formă de diabet zaharat denumită ‘diabet zaharat de tip 2’. Acest medicament ajută la creșterea valorilor insulinei produsă după o masă și reduce cantitatea de zahăr fabricat de organism.

Împreună cu regimul alimentar și exercițiul fizic, acest medicament ajută la scăderea valorilor zahărului din sângele dumneavoastră. Acest medicament poate fi utilizat singur sau împreună cu anumite alte medicamente pentru diabetul zaharat (insulină, sulfonilureice sau glitazone).

Ce este diabetul zaharat de tip 2?

Diabetul zaharat de tip 2 este o afecțiune în care organismul dumneavoastră nu produce suficientă insulină, iar insulina produsă de organismul dumneavoastră nu acționează cum ar trebui. Organismul dumneavoastră poate, de asemenea, să producă prea mult zahăr. Când se întâmplă acest lucru, zahărul (glucoza) se acumulează în sânge. Aceasta poate duce la apariția unor probleme medicale grave, cum sunt afectare cardiacă, afectare renală, orbire și amputație.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Efficib

Nu utilizați Efficib

- dacă sunteți alergic la sitagliptin sau metformin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este redusă sever.

- dacă aveți diabet zaharat neținut sub control, de exemplu, cu hiperglicemie severă (cantitate crescută de glucoză în sânge), greață, vărsături, diaree, scădere rapidă în greutate, acidoză lactică (vezi mai jos „Risc de acidoză lactică”) sau cetoacidoză. Cetoacidoza este o afecțiune în care se acumulează în sânge substanțe numite „corpi cetonici” și care poate duce la precomă diabetică. Simptomele includ dureri de stomac, respirație rapidă și profundă, somnolență sau respirație care capătă un miros neobișnuit de fructe.
- dacă aveți o infecție severă sau sunteți deshidratat
- dacă urmează să fiți supus unei proceduri cu raze X, în care veți fi injectat cu o substanță de contrast. Va trebui să încetați să utilizați Efficib în momentul efectuării procedurii cu raze X și timp de încă 2 sau mai multe zile după aceea conform indicațiilor medicului dumneavoastră, în funcție de cât de bine funcționează rinichii dumneavoastră
- dacă ați suferit recent un atac de inimă sau aveți probleme circulatorii severe, precum ‘șoc’ sau dificultăți în respirație
- dacă suferiți de probleme hepatice
- dacă consumați alcool etilic în exces (fie în fiecare zi, fie numai din când în când)
- dacă alăptați.

Nu utilizați Efficib dacă oricare dintre situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră și adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la alte modalități de control al diabetului. În cazul în care nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Efficib.

Atenționări și precauții

La pacienții care utilizează Efficib au fost raportate cazuri de inflamație a pancreasului (pancreatită) (vezi pct. 4).

Dacă observați apariția de vezicule pe piele, acesta poate să fie un semn al unei afecțiuni denumită pemfigoid bulos. Medicul dumneavoastră vă poate solicita să opriți administrarea Efficib.

Risc de acidoză lactică

Efficib poate cauza o reacție adversă foarte rară, dar foarte gravă, numită acidoză lactică, mai ales dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează corect. Riscul de apariție a acidozei lactice este de asemenea crescut în caz de diabet zaharat neținut sub control, infecții grave, repaus alimentar prelungit sau consum de alcool etilic, deshidratare (vezi informațiile suplimentare de mai jos), probleme la nivelul ficatului și orice afecțiuni medicale în care o parte a corpului beneficiază de un aport redus de oxigen (cum este boala de inimă acută severă).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră pentru instrucțiuni suplimentare dacă:

- Este cunoscut faptul că suferiți de o boală genetică ereditară care afectează mitocondriile (componentele celulare care produc energie), de exemplu sindrom MELAS (encefalopatie mitocondrială, miopatie, acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral) sau diabet zaharat matern ereditar și surditate (MIDD).
- Manifestați oricare dintre aceste simptome după ce ați început administrarea de metformin: convulsii, diminuare a capacităților cognitive, dificultăți legate de mișcările corpului, simptome care indică deteriorare a nervilor (de exemplu, durere sau amorțire), migrenă și surditate.

Încetați să luați Efficib pentru o perioadă scurtă dacă aveți o afecțiune care poate fi asociată cu deshidratare (pierdere semnificativă de lichide din corp), cum sunt vărsături severe, diaree, febră, expunere la căldură sau dacă beți mai puține lichide decât în mod normal. Adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

Încetați să luați Efficib și adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital dacă manifestați unele dintre simptomele de acidoză lactică, deoarece această afecțiune poate duce la comă.

Simptomele de acidoză lactică includ:

- vărsături
- dureri de stomac (dureri abdominale)
- crampe musculare
- o senzație generală de rău, cu oboseală severă
- dificultăți de respirație
- scădere a temperaturii corpului și a frecvenței bătăilor inimii

Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

Înainte să începeți să utilizați Efficib, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți sau ați avut o boală a pancreasului (cum este pancreatita)
- dacă aveți sau ați avut pietre la bilă (litiază biliară), dependență de alcool sau valori foarte mari ale trigliceridelor (o formă de grăsime) în sângele dumneavoastră. Aceste afecțiuni medicale pot crește șansa de apariție a pancreatitei (vezi pct. 4)
- dacă aveți diabet zaharat de tip 1. Acesta este denumit uneori diabet zaharat insulino-dependent
- dacă prezentați sau ați prezentat o reacție alergică la sitagliptin, metformin sau Efficib (vezi pct. 4)
- dacă utilizați o sulfoniluree sau insulină, medicamente pentru diabetul zaharat, împreună cu Efficib, deoarece puteți prezenta valori scăzute ale zahărului din sânge (hipoglicemie). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza de sulfoniluree sau de insulină

Dacă trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală majoră, trebuie să încetați să luați Efficib în timpul acesteia și un timp după procedură. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când să reluați tratamentul cu Efficib.

În cazul în care nu sunteți sigur dacă oricare dintre situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Efficib.

În timpul tratamentului cu Efficib, medicul dumneavoastră vă va verifica funcția renală cel puțin o dată pe an sau mai frecvent dacă sunteți în vârstă și/sau dacă funcția rinichilor dumneavoastră se deteriorează.

Copii și adolescenți

Copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acesta nu este eficient la copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani. Nu se cunoaște dacă acest medicament este sigur și eficient atunci când este utilizat la copii cu vârsta sub 10 ani.

Efficib împreună cu alte medicamente

Dacă trebuie să vi se efectueze în fluxul de sânge o injecție cu o substanță de contrast care conține iod, de exemplu în contextul unei radiografii sau al unei scanări, trebuie să încetați să luați Efficib înaintea injecției sau la momentul acesteia. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când să reluați tratamentul cu Efficib.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este posibil să aveți nevoie de analize mai frecvente ale glicemiei și ale funcției rinichilor sau poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de Efficib. Este important mai ales să menționați următoarele:

- medicamente (administrare pe cale orală, prin inhalare sau injectabil) utilizate pentru a trata bolile care presupun inflamație, cum sunt astmul bronșic și artrita (corticosteroizi)
- medicamente care cresc producția de urină (diuretice)
- medicamente utilizate pentru a trata durerea și inflamația (AINS și inhibitori COX-2, cum sunt ibuprofen și celecoxib)
- anumite medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute (inhibitori ECA și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II)
- medicamente specifice pentru tratamentul astmului bronșic (β-simpatomimetice)
- substanțe de contrast iodate sau medicamente care conțin alcool etilic

- anumite medicamente utilizate pentru a trata afecțiuni ale stomacului, cum este cimetidina
- ranolazină, un medicament utilizat pentru a trata angina pectorală
- dolutegravir, un medicament utilizat pentru a trata infecția cu virusul HIV
- vandetanib, un medicament utilizat pentru a trata un anumit tip de cancer de la nivelul tiroidei (cancer tiroidian medular)
- digoxină (pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii și alte afecțiuni ale inimii). Este posibil să fie nevoie ca valoarea digoxinei din sângele dumneavoastră să fie verificată dacă se utilizează concomitent cu Efficib.

Efficib împreună cu alcool

Evitați consumul de alcool etilic în exces în timp ce luați Efficib, deoarece acesta poate crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să luați acest medicament în timpul sarcinii. Nu luați acest medicament dacă alăptați. Vezi pct. 2, **Nu utilizați Efficib**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, la administrarea sitagliptinului au fost raportate amețeală și somnolență, care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Utilizarea acestui medicament în asociere cu medicamente denumite sulfonilureice sau cu insulină poate determina hipoglicemie, care poate afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje sau lucrul fără siguranța unui punct de sprijin.

Efficib conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Efficib

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Luați un comprimat:
 - de două ori pe zi pe cale orală
 - împreună cu alimente pentru a scădea riscul unei tulburări gastrice.
- Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să crească doza pentru a vă controla valoarea zahărului din sânge.
- Dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este redusă, medicul vă poate prescrie o doză mai mică.

În timpul tratamentului cu acest medicament trebuie să continuați regimul alimentar recomandat de către medicul dumneavoastră și să aveți grijă ca ingestia de carbohidrați să fie distribuită în mod egal pe parcursul zilei.

Este puțin probabil ca administrarea doar a acestui medicament să determine o valoare anormal de mică a zahărului în sânge (hipoglicemie). La administrarea acestui medicament în asociere cu un medicament sulfonilureic sau cu insulină poate să apară o valoare mică a zahărului în sânge și este posibil ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza de sulfoniluree sau de insulină.

Dacă utilizați mai mult Efficib decât trebuie

Dacă utilizați o doză din acest medicament mai mare decât doza care v-a fost recomandată, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Mergeți la spital dacă aveți simptome de acidoză lactică cum sunt senzație de frig sau disconfort, greață sau vărsături severe, durere la nivelul stomacului, scădere în greutate inexplicabilă, crampe musculare sau respirație rapidă (vezi pct. „Atenționări și precauții”).

Dacă uitați să utilizați Efficib

Dacă uitați o doză, utilizați-o imediat ce vă amintiți. Dacă nu vă amintiți până când a venit momentul să utilizați doza următoare, lăsați doza uitată și continuați orarul obișnuit de administrare. Nu luați o doză dublă din acest medicament.

Dacă încetați să utilizați Efficib

Continuați să utilizați acest medicament atât timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat, pentru a continua să vă controlați valoarea zahărului din sânge. Nu trebuie să opriți administrarea acestui medicament fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați să utilizați Efficib, valoarea zahărului din sânge poate să crească din nou.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

OPRIȚI administrarea Efficib și contactați imediat un medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- Durere abdominală severă și persistentă (zona stomacului) care poate ajunge la nivelul spatelui, însoțită sau nu de greață și vărsături, acestea putând fi semne ale inflamației pancreasului (pancreatită).

Efficib poate cauza o reacție adversă foarte rară (poate afecta până la 1 din 10 000 persoane), dar foarte gravă, numită acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”). Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să **încetați să luați Efficib și să vă adresați imediat unui medic sau celui mai apropiat spital**, deoarece acidoza lactică poate duce la comă.

Dacă prezentați o reacție alergică gravă (cu frecvență necunoscută), incluzând erupție trecătoare pe piele, urticarie, vezicule pe piele/descuamarea pielii și umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului care poate determina dificultăți în respirație sau la înghițire, opriți administrarea acestui medicament și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie un medicament pentru a vă trata reacția alergică și un alt medicament pentru tratamentul diabetului zaharat.

Unii pacienți care utilizau metformin au prezentat următoarele reacții adverse după ce au început tratamentul cu sitagliptin:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): valoare mică a zahărului din sânge, greață, balonare, vărsături

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane): durere la nivelul stomacului, diaree, constipație, somnolență

Unii pacienți au prezentat diaree, greață, balonare, constipație, durere la nivelul stomacului sau vărsături atunci când au început să utilizeze împreună sitagliptin și metformin (frecvența de apariție: frecvente).

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu acest medicament în asociere cu o sulfoniluree cum este glicemipirida:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): valoare mică a zahărului din sânge

Frecvente: constipație

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu acest medicament în asociere cu pioglitazonă:

Frecvente: umflare a mâinilor și picioarelor

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu acest medicament în asociere cu insulină:

Foarte frecvente: valoare mică a zahărului din sânge

Mai puțin frecvente: senzație de gură uscată, durere de cap

În cadrul studiilor clinice unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului doar cu sitagliptin (unul dintre componentele din Effcib) sau în timpul utilizării Effcib sau sitagliptinului după punerea pe piață, singur sau în asociere cu alte medicamente antidiabetice:

Frecvente: valoare mică a zahărului din sânge, durere de cap, infecție la nivelul căilor respiratorii superioare, nas înfundat sau cu secreții abundente și gât inflamă, osteoartrită, durere la nivelul mâinii sau piciorului

Mai puțin frecvente: amețeli, constipație, mâncărime

Rare: număr redus de trombocite

Frecvență necunoscută: probleme la nivelul rinichilor (uneori necesitând dializă), vărsături, durere articulară, durere musculară, durere de spate, boală pulmonară interstițială, pemfigoid bulos (un tip de vezicule care apar pe piele)

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului doar cu metformin:

Foarte frecvente: greață, vărsături, diaree, dureri la nivelul stomacului și lipsa poftei de mâncare.

Aceste simptome pot apărea la începutul tratamentului cu metformin și, de obicei, sunt trecătoare

Frecvente: gust metalic, valori scăzute sau mici de vitamina B12 în sânge (simptomele pot include oboseală extremă (extenuare), durere și înroșire a limbii (glosită), înțepături și furnicături (parestezie) sau piele palidă sau galbenă). Medicul dumneavoastră vă poate programa să efectuați unele teste pentru a afla cauza simptomelor dumneavoastră, deoarece unele dintre acestea pot fi cauzate și de diabet zaharat sau pot fi din cauza altor probleme de sănătate diferite.

Foarte rare: hepatită (o problemă cu ficatul dumneavoastră), urticarie, înroșire a pielii (erupție trecătoare pe piele) sau mâncărime

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Effcib

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după 'EXP'. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Efficib

- Substanțele active sunt sitagliptin și metformin.
 - o Fiecare comprimat filmat Efficib 50 mg/850 mg (comprimat) conține fosfat de sitagliptin monohidrat, echivalent cu sitagliptin 50 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.
 - o Fiecare comprimat filmat Efficib 50 mg/1 000 mg (comprimat) conține fosfat de sitagliptin monohidrat, echivalent cu sitagliptin 50 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - o Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină (E460), povidonă K29/32 (E1201), laurilsulfat de sodiu și stearilfumarat de sodiu.
 - o Învelișul filmat: polivinil alcool, macrogol 3350, talc (E553b), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172) și oxid negru de fer (E172).

Cum arată Efficib și conținutul ambalajului

- Comprimatele filmate Efficib 50 mg/850 mg sunt de culoare roz, în formă de capsulă, marcate cu „515” pe una dintre fețe.
- Comprimatele filmate Efficib 50 mg/1 000 mg sunt de culoare roșie, în formă de capsulă, marcate cu „577” pe una dintre fețe.

Blistere opace (PVC/PE/PVDC și aluminiu). Ambalaje cu 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 comprimate filmate, ambalaje multiple conținând 196 (2 ambalaje cu 98) și 168 (2 ambalaje cu 84) comprimate filmate. Ambalaje cu 50 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Almirall, S.A.
Tel: +34 93 291 30 00
info.spain@almirall.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Malta

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.