

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Januvia 25 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Januvia est indiqué chez les patients diabétiques de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, en association avec la metformine, lorsque régime alimentaire, exercice physique et metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Chez les patients diabétiques de type 2 pour lesquels l'utilisation d'un agoniste des récepteurs PPAR γ (thiazolidinedione) est appropriée, Januvia est indiqué en association avec cet agoniste des récepteurs PPAR γ , lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie de Januvia est de 100 mg une fois par jour. La posologie de la metformine ou de l'agoniste des récepteurs PPAR γ doit être maintenue et la sitagliptine administrée simultanément.

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

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

Patients insuffisants rénaux

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

L'expérience au cours des études cliniques avec Januvia chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère est limitée. Par conséquent, l'utilisation de Januvia n'est pas recommandée dans cette population de patients (voir rubrique 5.2).

Patients insuffisants hépatiques

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

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. On dispose de données limitées de tolérance chez les patients âgés ≥ 75 ans. La prudence est donc requise.

Enfants

Januvia n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de tolérance et d'efficacité.

4.3 Contre-indication

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

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

Hypoglycémie

Au cours des essais cliniques réalisés avec Januvia en monothérapie d'une part, et la sitagliptine en association avec la metformine ou la pioglitazone d'autre part, les taux d'hypoglycémie rapportés avec la sitagliptine ont été comparables à ceux des patients sous placebo. L'utilisation de la sitagliptine en association avec des médicaments connus pour entraîner une hypoglycémie, tels que les sulfamides hypoglycémisants ou l'insuline, n'a pas été étudiée de façon suffisante.

Insuffisance rénale

L'expérience étant limitée, les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère ne doivent pas être traités par Januvia (voir rubrique 5.2).

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

Effets d'autres médicaments sur la sitagliptine

Les données cliniques décrites ci-dessous suggèrent que le risque d'interactions cliniquement significatives est faible lors de l'administration concomitante d'autres médicaments.

Metformine : la co-administration de doses multiples de 2 prises par jour de 1000 mg de metformine avec 50 mg de sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la sitagliptine chez les patients diabétiques de type 2.

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

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

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

Effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments

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

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

Digoxine : la sitagliptine a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine. Après administration concomitante de 0,25 mg de digoxine et de 100 mg de Januvia par jour pendant 10 jours, l'ASC plasmatique de la digoxine a été augmentée de 11 % en moyenne et la C_{max} plasmatique de 18 % en moyenne. Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est recommandé. Cependant, les patients pour lesquels il existe un risque de toxicité de la digoxine doivent être surveillés lorsque la sitagliptine et la digoxine sont administrées de façon concomitante.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de Januvia chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à forte dose (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. En raison de l'absence de données chez l'Homme, Januvia ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

Allaitement

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

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements et une somnolence ont été rapportés.

4.8 Effets indésirables

Dans 9 grands essais cliniques allant jusqu'à 2 ans, plus de 2700 patients ont reçu un traitement par Januvia 100 mg par jour administré seul ou en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine) ou un agoniste des récepteurs PPAR γ . Dans ces essais, le taux d'arrêts de traitement en raison d'effets indésirables considérés comme imputables au médicament a été de 0,8 % avec 100 mg par jour et de 1,5 % avec les autres traitements. Aucun effet indésirable considéré comme imputable au médicament n'a été rapporté chez les patients traités par la sitagliptine avec une fréquence supérieure (> 0,2 % et différence > 1 patient) à celle des patients du groupe contrôle.

ASSOCIATION AVEC LA METFORMINE

Dans une étude de 24 semaines menée avec la sitagliptine 100 mg en association avec la metformine, l'incidence des effets indésirables considérés comme imputables au médicament chez les patients traités par sitagliptine/metformine et chez les patients traités par placebo/metformine a été

respectivement de 9,3 % et 10,1 %. Les effets indésirables considérés comme imputables au médicament et rapportés avec une plus grande fréquence (> 0,2 % et différence > 1 patient) chez les patients traités par la sitagliptine que chez les patients sous placebo sont les suivants :

Définition de la fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); et très rare ($< 1/10.000$).

Affections du système nerveux

Peu fréquent : somnolence

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées

Peu fréquent : douleur abdominale haute, diarrhée

Investigations

Peu fréquent : baisse de la glycémie

Dans une étude d'1 an réalisée avec la sitagliptine 100 mg en association à la metformine, l'incidence des effets indésirables considérés comme imputables au médicament a été respectivement de 14,5 % et 30,3 % chez les patients traités par sitagliptine/metformine et chez les patients traités par sulfamide hypoglycémiant/metformine.

Dans les études poolées d'une durée allant jusqu'à 1 an, comparant l'association sitagliptine/metformine à l'association sulfamide hypoglycémiant/metformine, les effets indésirables considérés comme imputables au médicament et rapportés avec une plus grande fréquence (> 0,2 % et différence > 1 patient) chez les patients traités par sitagliptine 100 mg que chez les patients traités par le sulfamide hypoglycémiant sont les suivants :

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : anorexie

Investigations

Peu fréquent : réduction du poids

ASSOCIATION AVEC UN AGONISTE DES RECEPTEURS PPAR γ (pioglitazone)

Dans une étude de 24 semaines réalisée avec l'association sitagliptine 100 mg et pioglitazone, l'incidence des effets indésirables considérés comme imputables au médicament a été respectivement de 9,1 % et 9,0 % chez les patients traités par sitagliptine/pioglitazone et chez les patients traités par placebo/pioglitazone. Les effets indésirables considérés comme imputables au médicament et rapportés avec une plus grande fréquence (> 0,2 % et différence > 1 patient) chez les patients traités par Januvia que chez les patients recevant le placebo sont les suivants :

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : hypoglycémie

Affections gastrointestinales

Fréquent : flatulence

Troubles généraux

Fréquent : œdème périphérique

En outre, dans des études en monothérapie d'une durée allant jusqu'à 24 semaines de sitagliptine 100 mg *versus* placebo, les effets indésirables considérés comme imputables au médicament et rapportés avec une plus grande fréquence (> 0,2 % et différence > 1 patient) chez les patients traités par la sitagliptine que chez les patients sous placebo sont les céphalées, l'hypoglycémie, la constipation et les étourdissements.

En plus des effets indésirables imputables au médicament décrits ci-dessus, des effets indésirables ont été rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament chez au moins 5 % des patients, et plus fréquemment chez ceux traités par Januvia. Ils comprenaient des infections des voies respiratoires supérieures et des rhino-pharyngites. D'autres effets indésirables, rapportés indépendamment d'une relation de cause à effet avec le médicament, sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par Januvia (sans atteindre le seuil de 5 %, mais avec une incidence supérieure chez les patients traités par Januvia de plus de 0,5 % par rapport au groupe contrôle) ont été rapportés. Ils comprenaient arthrose et douleurs des extrémités.

Dans l'ensemble des études cliniques, une légère augmentation du nombre de globules blancs (différence d'environ 200 globules blancs/microlitre *versus* placebo; valeur moyenne de départ d'environ 6600 globules blancs/microlitre) a été observée, en raison d'une augmentation du nombre de neutrophiles. Cette observation a été constatée dans la plupart des études mais pas dans toutes. Cette modification des paramètres biologiques n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

Aucune modification cliniquement significative des signes vitaux ou de l'ECG (y compris l'intervalle QTc) n'a été observée avec le traitement par Januvia.

4.9 Surdosage

Au cours des essais cliniques contrôlés conduits chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine ont été généralement bien tolérées. Des allongements minimes du QTc, qui n'ont pas été considérés comme cliniquement pertinents, ont été observés dans une étude à la dose de 800 mg de sitagliptine. On ne dispose d'aucune expérience pour des doses supérieures à 800 mg chez l'Homme.

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de la DPP-4, code ATC: A10BH01.

Januvia appartient à une classe d'hypoglycémisants oraux appelés inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). L'amélioration du contrôle glycémique observée avec ce produit pourrait s'expliquer par l'augmentation des taux des hormones incrélines actives. Les hormones incrélines, notamment le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le glucose-dependent insulintropic peptide (GIP), sont libérées par l'intestin tout au long de la journée et leurs taux augmentent en réponse à un repas. Les incrélines font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque la glycémie est normale ou élevée, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas par des voies de signalisation intracellulaire faisant intervenir l'AMP cyclique. Un traitement par le GLP-1 ou par des inhibiteurs de la DPP-4 dans des modèles animaux de diabète de type 2 a amélioré la sensibilité des cellules bêta au glucose et stimulé la biosynthèse et la libération d'insuline. L'augmentation des taux d'insuline entraîne une augmentation de la captation tissulaire du glucose. De plus, le GLP-1 diminue la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas. La diminution des taux de glucagon associée à l'augmentation des taux d'insuline a entraîné une réduction de la production hépatique de glucose, avec pour conséquence une diminution de la glycémie. Lorsque la glycémie est basse, il n'y a pas de stimulation de la libération d'insuline et de suppression de la sécrétion de glucagon par le GLP-1. Le GLP-1 n'altère pas

la réponse normale du glucagon à l'hypoglycémie. L'activité du GLP-1 et du GIP est limitée par l'enzyme DPP-4, qui hydrolyse rapidement les hormones incrétines en produits inactifs. La sitagliptine empêche l'hydrolyse des hormones incrétines par la DPP-4, d'où une augmentation des concentrations plasmatiques des formes actives du GLP-1 et du GIP. En augmentant les taux d'incrétines actives, la sitagliptine augmente la libération d'insuline et diminue les taux de glucagon d'une manière glucose-dépendante. Chez les patients diabétiques de type 2 avec hyperglycémie, ces modifications des taux d'insuline et de glucagon conduisent à une diminution du taux d'hémoglobine A_{1c} (HbA_{1c}) et une diminution des glycémies à jeun et postprandiale. Si la sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme DPP-4, elle n'inhibe pas les enzymes étroitement apparentées DPP-8 ou DPP-9. L'inhibition de la DPP-8 ou de la DPP-9, mais pas celle de la DPP-4, a été associée à une toxicité dans les modèles animaux précliniques et à une modification de la fonction immunitaire *in vitro*.

Deux études ont été conduites afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Januvia en monothérapie. Le traitement par la sitagliptine à 100 mg a provoqué des améliorations significatives du taux d'HbA_{1c} (variation de -0,60 % et -0,79 % *versus* placebo, respectivement dans les études de 18 et 24 semaines, avec un taux initial d'HbA_{1c} de 8 % environ dans les deux études), de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale à 2 heures *versus* placebo. Des réductions plus importantes du taux d'HbA_{1c} ont été constatées chez les patients dont le diagnostic de diabète est plus récent (< 3 ans) ou avec un taux initial d'HbA_{1c} plus élevé. L'amélioration du taux d'HbA_{1c} n'a pas été influencée par le sexe, l'âge, l'origine ethnique, l'IMC initial, la présence d'un syndrome métabolique ou un indice standard d'insulinorésistance (HOMA-IR). Dans les deux études, la sitagliptine a entraîné une réduction significative de la glycémie à jeun *versus* placebo (-1,07 mmol/l dans l'étude de 18 semaines et -0,88 mmol/l dans l'étude de 24 semaines) à 3 semaines, premier moment auquel la glycémie à jeun a été mesurée. Le traitement par Januvia 100 mg par jour chez des patients atteints de diabète de type 2 a amélioré de manière significative les marqueurs intermédiaires de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), le rapport proinsuline/insuline et les mesures de la sensibilité des cellules bêta par le test de tolérance glucidique avec prélèvements répétés. L'incidence d'hypoglycémie observée chez les patients traités par Januvia a été comparable à celle enregistrée sous placebo. Dans aucune des études, le poids corporel n'a augmenté par rapport au poids initial au cours du traitement par la sitagliptine comparé à une petite réduction chez les patients ayant reçu le placebo.

Dans une étude conduite chez des patients ayant un diabète de type 2 et une insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine < 50 ml/min), la sécurité d'emploi et la tolérance de doses réduites de sitagliptine ont été étudiées et ont été généralement similaires à celles du placebo. De plus, les réductions des taux d'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun observées avec la sitagliptine *versus* placebo ont été généralement similaires à celles observées dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale (voir rubrique 5.2). Le nombre de patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère était trop faible pour confirmer la sécurité d'emploi de la sitagliptine dans cette population de patients.

Des études cliniques ont été conduites afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Januvia en association avec la metformine. Dans une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines, la sitagliptine 100 mg, administrée en association avec la metformine, a entraîné des améliorations significatives des taux d'HbA_{1c}, (modification de -0,65 % *versus* placebo, avec des taux initiaux moyens d'HbA_{1c} de 8 % environ), de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale. Dans une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines, la sitagliptine administrée en association avec la pioglitazone (175 patients ont reçu de la sitagliptine, 178 patients un placebo) a entraîné des améliorations significatives des taux d'HbA_{1c} (modification de -0,7 % *versus* placebo, avec des taux initiaux moyens d'HbA_{1c} de 8 % environ) et de la glycémie à jeun.

Dans des études allant jusqu'à 24 semaines et comparant la sitagliptine 100 mg au placebo, en monothérapie ou en association avec la metformine ou un agoniste des récepteurs PPARγ, une hypoglycémie a été rapportée chez 1,2 % des patients traités par la sitagliptine et chez 0,9 % des patients sous placebo.

Dans une étude comparant l'efficacité et la tolérance de l'addition de Januvia 100 mg ou de glipizide (sulfamide hypoglycémiant) chez des patients dont la glycémie est insuffisamment contrôlée par la metformine en monothérapie, la sitagliptine a été similaire au glipizide en termes de réduction du taux d'HbA_{1c} (à la semaine 52, variation moyenne de -0,67 % pour des taux initiaux d'HbA_{1c} de 7,5 % environ dans les deux groupes). La dose moyenne de glipizide utilisée dans le groupe comparateur était de 10 mg par jour avec environ 40 % des patients nécessitant une dose de glipizide ≤ 5 mg par jour tout au long de l'étude. Cependant, l'interruption du traitement pour manque d'efficacité a été plus fréquente dans le groupe sitagliptine que dans le groupe glipizide. Dans cette étude, le rapport proinsuline/insuline, marqueur de l'efficacité de la synthèse et de la libération de l'insuline, a été amélioré avec la sitagliptine et détérioré avec le traitement par le glipizide. L'incidence d'hypoglycémie dans le groupe sitagliptine (4,9 %) a été significativement plus faible que dans le groupe glipizide (32,0 %). Les patients traités par la sitagliptine ont présenté une diminution moyenne significative du poids par rapport au poids initial contre un gain de poids significatif chez les patients traités par le glipizide (-1,5 kg *versus* +1,1 kg).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

Distribution

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

Métabolisme

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

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

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

Élimination

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

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

Populations particulières

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

Insuffisance rénale

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

Les patients atteints d'insuffisance rénale légère n'ont pas présenté d'augmentation cliniquement significative de la concentration plasmatique de sitagliptine par rapport aux sujets témoins sains normaux. L'ASC plasmatique de la sitagliptine a environ doublé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ; elle a environ été multipliée par 4 chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et chez les patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse par rapport aux sujets témoins sains normaux. La sitagliptine a été peu éliminée par hémodialyse (13,5 % sur une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures débutée 4 heures après l'administration). Januvia n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère, y compris chez les patients en insuffisance rénale terminale, l'expérience chez ces patients étant trop limitée. (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

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

Sujets âgés

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

Enfants

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

Autres groupes de patients

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

pharmacocinétiques de phase I et d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

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

Pelliculage :

Alcool polyvinylique
Macrogol 3350
Talc (E553b)

Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas d'exigences particulières.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PE/PVDC et aluminium). Boîtes de 14, 28, 56, 84 ou 98 comprimés pelliculés et de 50 x 1 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées unitaires prédécoupées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA), <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Januvia 50 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Januvia est indiqué chez les patients diabétiques de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, en association avec la metformine, lorsque régime alimentaire, exercice physique et metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Chez les patients diabétiques de type 2 pour lesquels l'utilisation d'un agoniste des récepteurs PPAR γ (thiazolidinedione) est appropriée, Januvia est indiqué en association avec cet agoniste des récepteurs PPAR γ , lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie de Januvia est de 100 mg une fois par jour. La posologie de la metformine ou de l'agoniste des récepteurs PPAR γ doit être maintenue et la sitagliptine administrée simultanément.

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

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

Patients insuffisants rénaux

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

L'expérience au cours des études cliniques avec Januvia chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère est limitée. Par conséquent, l'utilisation de Januvia n'est pas recommandée dans cette population de patients (voir rubrique 5.2).

Patients insuffisants hépatiques

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

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. On dispose de données limitées de tolérance chez les patients âgés ≥ 75 ans. La prudence est donc requise.

Enfants

Januvia n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de tolérance et d'efficacité.

4.3 Contre-indication

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

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

Hypoglycémie

Au cours des essais cliniques réalisés avec Januvia en monothérapie d'une part, et la sitagliptine en association avec la metformine ou la pioglitazone d'autre part, les taux d'hypoglycémie rapportés avec la sitagliptine ont été comparables à ceux des patients sous placebo. L'utilisation de la sitagliptine en association avec des médicaments connus pour entraîner une hypoglycémie, tels que les sulfamides hypoglycémisants ou l'insuline, n'a pas été étudiée de façon suffisante.

Insuffisance rénale

L'expérience étant limitée, les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère ne doivent pas être traités par Januvia (voir rubrique 5.2).

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

Effets d'autres médicaments sur la sitagliptine

Les données cliniques décrites ci-dessous suggèrent que le risque d'interactions cliniquement significatives est faible lors de l'administration concomitante d'autres médicaments.

Metformine : la co-administration de doses multiples de 2 prises par jour de 1000 mg de metformine avec 50 mg de sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la sitagliptine chez les patients diabétiques de type 2.

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

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

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

Effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments

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

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

Digoxine : la sitagliptine a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine. Après administration concomitante de 0,25 mg de digoxine et de 100 mg de Januvia par jour pendant 10 jours, l'ASC plasmatique de la digoxine a été augmentée de 11 % en moyenne et la C_{max} plasmatique de 18 % en moyenne. Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est recommandé. Cependant, les patients pour lesquels il existe un risque de toxicité de la digoxine doivent être surveillés lorsque la sitagliptine et la digoxine sont administrées de façon concomitante.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de Januvia chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à forte dose (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. En raison de l'absence de données chez l'Homme, Januvia ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

Allaitement

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

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements et une somnolence ont été rapportés.

4.8 Effets indésirables

Dans 9 grands essais cliniques allant jusqu'à 2 ans, plus de 2700 patients ont reçu un traitement par Januvia 100 mg par jour administré seul ou en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine) ou un agoniste des récepteurs PPAR γ . Dans ces essais, le taux d'arrêts de traitement en raison d'effets indésirables considérés comme imputables au médicament a été de 0,8 % avec 100 mg par jour et de 1,5 % avec les autres traitements. Aucun effet indésirable considéré comme imputable au médicament n'a été rapporté chez les patients traités par la sitagliptine avec une fréquence supérieure (> 0,2 % et différence > 1 patient) à celle des patients du groupe contrôle.

ASSOCIATION AVEC LA METFORMINE

Dans une étude de 24 semaines menée avec la sitagliptine 100 mg en association avec la metformine, l'incidence des effets indésirables considérés comme imputables au médicament chez les patients traités par sitagliptine/metformine et chez les patients traités par placebo/metformine a été

respectivement de 9,3 % et 10,1 %. Les effets indésirables considérés comme imputables au médicament et rapportés avec une plus grande fréquence (> 0,2 % et différence > 1 patient) chez les patients traités par la sitagliptine que chez les patients sous placebo sont les suivants :

Définition de la fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); et très rare ($< 1/10.000$).

Affections du système nerveux

Peu fréquent : somnolence

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées

Peu fréquent : douleur abdominale haute, diarrhée

Investigations

Peu fréquent : baisse de la glycémie

Dans une étude d'1 an réalisée avec la sitagliptine 100 mg en association à la metformine, l'incidence des effets indésirables considérés comme imputables au médicament a été respectivement de 14,5 % et 30,3 % chez les patients traités par sitagliptine/metformine et chez les patients traités par sulfamide hypoglycémiant/metformine.

Dans les études poolées d'une durée allant jusqu'à 1 an, comparant l'association sitagliptine/metformine à l'association sulfamide hypoglycémiant/metformine, les effets indésirables considérés comme imputables au médicament et rapportés avec une plus grande fréquence (> 0,2 % et différence > 1 patient) chez les patients traités par sitagliptine 100 mg que chez les patients traités par le sulfamide hypoglycémiant sont les suivants :

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : anorexie

Investigations

Peu fréquent : réduction du poids

ASSOCIATION AVEC UN AGONISTE DES RECEPTEURS PPAR γ (pioglitazone)

Dans une étude de 24 semaines réalisée avec l'association sitagliptine 100 mg et pioglitazone, l'incidence des effets indésirables considérés comme imputables au médicament a été respectivement de 9,1 % et 9,0 % chez les patients traités par sitagliptine/pioglitazone et chez les patients traités par placebo/pioglitazone. Les effets indésirables considérés comme imputables au médicament et rapportés avec une plus grande fréquence (> 0,2 % et différence > 1 patient) chez les patients traités par Januvia que chez les patients recevant le placebo sont les suivants :

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : hypoglycémie

Affections gastrointestinales

Fréquent : flatulence

Troubles généraux

Fréquent : œdème périphérique

En outre, dans des études en monothérapie d'une durée allant jusqu'à 24 semaines de sitagliptine 100 mg *versus* placebo, les effets indésirables considérés comme imputables au médicament et rapportés avec une plus grande fréquence (> 0,2 % et différence > 1 patient) chez les patients traités par la sitagliptine que chez les patients sous placebo sont les céphalées, l'hypoglycémie, la constipation et les étourdissements.

En plus des effets indésirables imputables au médicament décrits ci-dessus, des effets indésirables ont été rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament chez au moins 5 % des patients, et plus fréquemment chez ceux traités par Januvia. Ils comprenaient des infections des voies respiratoires supérieures et des rhino-pharyngites. D'autres effets indésirables, rapportés indépendamment d'une relation de cause à effet avec le médicament, sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par Januvia (sans atteindre le seuil de 5 %, mais avec une incidence supérieure chez les patients traités par Januvia de plus de 0,5 % par rapport au groupe contrôle) ont été rapportés. Ils comprenaient arthrose et douleurs des extrémités.

Dans l'ensemble des études cliniques, une légère augmentation du nombre de globules blancs (différence d'environ 200 globules blancs/microlitre *versus* placebo; valeur moyenne de départ d'environ 6600 globules blancs/microlitre) a été observée, en raison d'une augmentation du nombre de neutrophiles. Cette observation a été constatée dans la plupart des études mais pas dans toutes. Cette modification des paramètres biologiques n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

Aucune modification cliniquement significative des signes vitaux ou de l'ECG (y compris l'intervalle QTc) n'a été observée avec le traitement par Januvia.

4.9 Surdosage

Au cours des essais cliniques contrôlés conduits chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine ont été généralement bien tolérées. Des allongements minimes du QTc, qui n'ont pas été considérés comme cliniquement pertinents, ont été observés dans une étude à la dose de 800 mg de sitagliptine. On ne dispose d'aucune expérience pour des doses supérieures à 800 mg chez l'Homme.

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de la DPP-4, code ATC: A10BH01.

Januvia appartient à une classe d'hypoglycémisants oraux appelés inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). L'amélioration du contrôle glycémique observée avec ce produit pourrait s'expliquer par l'augmentation des taux des hormones incrétines actives. Les hormones incrétines, notamment le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), sont libérées par l'intestin tout au long de la journée et leurs taux augmentent en réponse à un repas. Les incrétines font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque la glycémie est normale ou élevée, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas par des voies de signalisation intracellulaire faisant intervenir l'AMP cyclique. Un traitement par le GLP-1 ou par des inhibiteurs de la DPP-4 dans des modèles animaux de diabète de type 2 a amélioré la sensibilité des cellules bêta au glucose et stimulé la biosynthèse et la libération d'insuline. L'augmentation des taux d'insuline entraîne une augmentation de la captation tissulaire du glucose. De plus, le GLP-1 diminue la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas. La diminution des taux de glucagon associée à l'augmentation des taux d'insuline a entraîné une réduction de la production hépatique de glucose, avec pour conséquence une diminution de la glycémie. Lorsque la glycémie est basse, il n'y a pas de stimulation de la libération d'insuline et de suppression de la sécrétion de glucagon par le GLP-1. Le GLP-1 n'altère pas

la réponse normale du glucagon à l'hypoglycémie. L'activité du GLP-1 et du GIP est limitée par l'enzyme DPP-4, qui hydrolyse rapidement les hormones incrétines en produits inactifs. La sitagliptine empêche l'hydrolyse des hormones incrétines par la DPP-4, d'où une augmentation des concentrations plasmatiques des formes actives du GLP-1 et du GIP. En augmentant les taux d'incrétines actives, la sitagliptine augmente la libération d'insuline et diminue les taux de glucagon d'une manière glucose-dépendante. Chez les patients diabétiques de type 2 avec hyperglycémie, ces modifications des taux d'insuline et de glucagon conduisent à une diminution du taux d'hémoglobine A_{1c} (HbA_{1c}) et une diminution des glycémies à jeun et postprandiale. Si la sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme DPP-4, elle n'inhibe pas les enzymes étroitement apparentées DPP-8 ou DPP-9. L'inhibition de la DPP-8 ou de la DPP-9, mais pas celle de la DPP-4, a été associée à une toxicité dans les modèles animaux précliniques et à une modification de la fonction immunitaire *in vitro*.

Deux études ont été conduites afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Januvia en monothérapie. Le traitement par la sitagliptine à 100 mg a provoqué des améliorations significatives du taux d'HbA_{1c} (variation de -0,60 % et -0,79 % *versus* placebo, respectivement dans les études de 18 et 24 semaines, avec un taux initial d'HbA_{1c} de 8 % environ dans les deux études), de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale à 2 heures *versus* placebo. Des réductions plus importantes du taux d'HbA_{1c} ont été constatées chez les patients dont le diagnostic de diabète est plus récent (< 3 ans) ou avec un taux initial d'HbA_{1c} plus élevé. L'amélioration du taux d'HbA_{1c} n'a pas été influencée par le sexe, l'âge, l'origine ethnique, l'IMC initial, la présence d'un syndrome métabolique ou un indice standard d'insulinorésistance (HOMA-IR). Dans les deux études, la sitagliptine a entraîné une réduction significative de la glycémie à jeun *versus* placebo (-1,07 mmol/l dans l'étude de 18 semaines et -0,88 mmol/l dans l'étude de 24 semaines) à 3 semaines, premier moment auquel la glycémie à jeun a été mesurée. Le traitement par Januvia 100 mg par jour chez des patients atteints de diabète de type 2 a amélioré de manière significative les marqueurs intermédiaires de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), le rapport proinsuline/insuline et les mesures de la sensibilité des cellules bêta par le test de tolérance glucidique avec prélèvements répétés. L'incidence d'hypoglycémie observée chez les patients traités par Januvia a été comparable à celle enregistrée sous placebo. Dans aucune des études, le poids corporel n'a augmenté par rapport au poids initial au cours du traitement par la sitagliptine comparé à une petite réduction chez les patients ayant reçu le placebo.

Dans une étude conduite chez des patients ayant un diabète de type 2 et une insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine < 50 ml/min), la sécurité d'emploi et la tolérance de doses réduites de sitagliptine ont été étudiées et ont été généralement similaires à celles du placebo. De plus, les réductions des taux d'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun observées avec la sitagliptine *versus* placebo ont été généralement similaires à celles observées dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale (voir rubrique 5.2). Le nombre de patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère était trop faible pour confirmer la sécurité d'emploi de la sitagliptine dans cette population de patients.

Des études cliniques ont été conduites afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Januvia en association avec la metformine. Dans une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines, la sitagliptine 100 mg, administrée en association avec la metformine, a entraîné des améliorations significatives des taux d'HbA_{1c}, (modification de -0,65 % *versus* placebo, avec des taux initiaux moyens d'HbA_{1c} de 8 % environ), de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale. Dans une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines, la sitagliptine administrée en association avec la pioglitazone (175 patients ont reçu de la sitagliptine, 178 patients un placebo) a entraîné des améliorations significatives des taux d'HbA_{1c} (modification de -0,7 % *versus* placebo, avec des taux initiaux moyens d'HbA_{1c} de 8 % environ) et de la glycémie à jeun.

Dans des études allant jusqu'à 24 semaines et comparant la sitagliptine 100 mg au placebo, en monothérapie ou en association avec la metformine ou un agoniste des récepteurs PPARγ, une hypoglycémie a été rapportée chez 1,2 % des patients traités par la sitagliptine et chez 0,9 % des patients sous placebo.

Dans une étude comparant l'efficacité et la tolérance de l'addition de Januvia 100 mg ou de glipizide (sulfamide hypoglycémiant) chez des patients dont la glycémie est insuffisamment contrôlée par la metformine en monothérapie, la sitagliptine a été similaire au glipizide en termes de réduction du taux d'HbA_{1c} (à la semaine 52, variation moyenne de -0,67 % pour des taux initiaux d'HbA_{1c} de 7,5 % environ dans les deux groupes). La dose moyenne de glipizide utilisée dans le groupe comparateur était de 10 mg par jour avec environ 40 % des patients nécessitant une dose de glipizide ≤ 5 mg par jour tout au long de l'étude. Cependant, l'interruption du traitement pour manque d'efficacité a été plus fréquente dans le groupe sitagliptine que dans le groupe glipizide. Dans cette étude, le rapport proinsuline/insuline, marqueur de l'efficacité de la synthèse et de la libération de l'insuline, a été amélioré avec la sitagliptine et détérioré avec le traitement par le glipizide. L'incidence d'hypoglycémie dans le groupe sitagliptine (4,9 %) a été significativement plus faible que dans le groupe glipizide (32,0 %). Les patients traités par la sitagliptine ont présenté une diminution moyenne significative du poids par rapport au poids initial contre un gain de poids significatif chez les patients traités par le glipizide (-1,5 kg *versus* +1,1 kg).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

Distribution

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

Métabolisme

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

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

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

Élimination

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

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

Populations particulières

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

Insuffisance rénale

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

Les patients atteints d'insuffisance rénale légère n'ont pas présenté d'augmentation cliniquement significative de la concentration plasmatique de sitagliptine par rapport aux sujets témoins sains normaux. L'ASC plasmatique de la sitagliptine a environ doublé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ; elle a environ été multipliée par 4 chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et chez les patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse par rapport aux sujets témoins sains normaux. La sitagliptine a été peu éliminée par hémodialyse (13,5 % sur une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures débutée 4 heures après l'administration). Januvia n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère, y compris chez les patients en insuffisance rénale terminale, l'expérience chez ces patients étant trop limitée. (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

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

Sujets âgés

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

Enfants

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

Autres groupes de patients

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

pharmacocinétiques de phase I et d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

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

Pelliculage :

Alcool polyvinylique

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas d'exigences particulières.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PE/PVDC et aluminium). Boîtes de 14, 28, 56, 84 ou 98 comprimés pelliculés et de 50 x 1 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées unitaires prédécoupées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA), <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Januvia 100 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Januvia est indiqué chez les patients diabétiques de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, en association avec la metformine, lorsque régime alimentaire, exercice physique et metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Chez les patients diabétiques de type 2 pour lesquels l'utilisation d'un agoniste des récepteurs PPAR γ (thiazolidinedione) est appropriée, Januvia est indiqué en association avec cet agoniste des récepteurs PPAR γ , lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie de Januvia est de 100 mg une fois par jour. La posologie de la metformine ou de l'agoniste des récepteurs PPAR γ doit être maintenue et la sitagliptine administrée simultanément.

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

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

Patients insuffisants rénaux

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

L'expérience au cours des études cliniques avec Januvia chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère est limitée. Par conséquent, l'utilisation de Januvia n'est pas recommandée dans cette population de patients (voir rubrique 5.2).

Patients insuffisants hépatiques

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

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. On dispose de données limitées de tolérance chez les patients âgés ≥ 75 ans. La prudence est donc requise.

Enfants

Januvia n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de tolérance et d'efficacité.

4.3 Contre-indication

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

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

Hypoglycémie

Au cours des essais cliniques réalisés avec Januvia en monothérapie d'une part, et la sitagliptine en association avec la metformine ou la pioglitazone d'autre part, les taux d'hypoglycémie rapportés avec la sitagliptine ont été comparables à ceux des patients sous placebo. L'utilisation de la sitagliptine en association avec des médicaments connus pour entraîner une hypoglycémie, tels que les sulfamides hypoglycémisants ou l'insuline, n'a pas été étudiée de façon suffisante.

Insuffisance rénale

L'expérience étant limitée, les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère ne doivent pas être traités par Januvia (voir rubrique 5.2).

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

Effets d'autres médicaments sur la sitagliptine

Les données cliniques décrites ci-dessous suggèrent que le risque d'interactions cliniquement significatives est faible lors de l'administration concomitante d'autres médicaments.

Metformine : la co-administration de doses multiples de 2 prises par jour de 1000 mg de metformine avec 50 mg de sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la sitagliptine chez les patients diabétiques de type 2.

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

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

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

Effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments

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

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

Digoxine : la sitagliptine a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine. Après administration concomitante de 0,25 mg de digoxine et de 100 mg de Januvia par jour pendant 10 jours, l'ASC plasmatique de la digoxine a été augmentée de 11 % en moyenne et la C_{max} plasmatique de 18 % en moyenne. Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est recommandé. Cependant, les patients pour lesquels il existe un risque de toxicité de la digoxine doivent être surveillés lorsque la sitagliptine et la digoxine sont administrées de façon concomitante.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de Januvia chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à forte dose (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. En raison de l'absence de données chez l'Homme, Januvia ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

Allaitement

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

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements et une somnolence ont été rapportés.

4.8 Effets indésirables

Dans 9 grands essais cliniques allant jusqu'à 2 ans, plus de 2700 patients ont reçu un traitement par Januvia 100 mg par jour administré seul ou en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine) ou un agoniste des récepteurs PPAR γ . Dans ces essais, le taux d'arrêts de traitement en raison d'effets indésirables considérés comme imputables au médicament a été de 0,8 % avec 100 mg par jour et de 1,5 % avec les autres traitements. Aucun effet indésirable considéré comme imputable au médicament n'a été rapporté chez les patients traités par la sitagliptine avec une fréquence supérieure (> 0,2 % et différence > 1 patient) à celle des patients du groupe contrôle.

ASSOCIATION AVEC LA METFORMINE

Dans une étude de 24 semaines menée avec la sitagliptine 100 mg en association avec la metformine, l'incidence des effets indésirables considérés comme imputables au médicament chez les patients traités par sitagliptine/metformine et chez les patients traités par placebo/metformine a été

respectivement de 9,3 % et 10,1 %. Les effets indésirables considérés comme imputables au médicament et rapportés avec une plus grande fréquence (> 0,2 % et différence > 1 patient) chez les patients traités par la sitagliptine que chez les patients sous placebo sont les suivants :

Définition de la fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); et très rare ($< 1/10.000$).

Affections du système nerveux

Peu fréquent : somnolence

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées

Peu fréquent : douleur abdominale haute, diarrhée

Investigations

Peu fréquent : baisse de la glycémie

Dans une étude d'1 an réalisée avec la sitagliptine 100 mg en association à la metformine, l'incidence des effets indésirables considérés comme imputables au médicament a été respectivement de 14,5 % et 30,3 % chez les patients traités par sitagliptine/metformine et chez les patients traités par sulfamide hypoglycémiant/metformine.

Dans les études poolées d'une durée allant jusqu'à 1 an, comparant l'association sitagliptine/metformine à l'association sulfamide hypoglycémiant/metformine, les effets indésirables considérés comme imputables au médicament et rapportés avec une plus grande fréquence (> 0,2 % et différence > 1 patient) chez les patients traités par sitagliptine 100 mg que chez les patients traités par le sulfamide hypoglycémiant sont les suivants :

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : anorexie

Investigations

Peu fréquent : réduction du poids

ASSOCIATION AVEC UN AGONISTE DES RECEPTEURS PPAR γ (pioglitazone)

Dans une étude de 24 semaines réalisée avec l'association sitagliptine 100 mg et pioglitazone, l'incidence des effets indésirables considérés comme imputables au médicament a été respectivement de 9,1 % et 9,0 % chez les patients traités par sitagliptine/pioglitazone et chez les patients traités par placebo/pioglitazone. Les effets indésirables considérés comme imputables au médicament et rapportés avec une plus grande fréquence (> 0,2 % et différence > 1 patient) chez les patients traités par Januvia que chez les patients recevant le placebo sont les suivants :

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : hypoglycémie

Affections gastrointestinales

Fréquent : flatulence

Troubles généraux

Fréquent : œdème périphérique

En outre, dans des études en monothérapie d'une durée allant jusqu'à 24 semaines de sitagliptine 100 mg *versus* placebo, les effets indésirables considérés comme imputables au médicament et rapportés avec une plus grande fréquence (> 0,2 % et différence > 1 patient) chez les patients traités par la sitagliptine que chez les patients sous placebo sont les céphalées, l'hypoglycémie, la constipation et les étourdissements.

En plus des effets indésirables imputables au médicament décrits ci-dessus, des effets indésirables ont été rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament chez au moins 5 % des patients, et plus fréquemment chez ceux traités par Januvia. Ils comprenaient des infections des voies respiratoires supérieures et des rhino-pharyngites. D'autres effets indésirables, rapportés indépendamment d'une relation de cause à effet avec le médicament, sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par Januvia (sans atteindre le seuil de 5 %, mais avec une incidence supérieure chez les patients traités par Januvia de plus de 0,5 % par rapport au groupe contrôle) ont été rapportés. Ils comprenaient arthrose et douleurs des extrémités.

Dans l'ensemble des études cliniques, une légère augmentation du nombre de globules blancs (différence d'environ 200 globules blancs/microlitre *versus* placebo; valeur moyenne de départ d'environ 6600 globules blancs/microlitre) a été observée, en raison d'une augmentation du nombre de neutrophiles. Cette observation a été constatée dans la plupart des études mais pas dans toutes. Cette modification des paramètres biologiques n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

Aucune modification cliniquement significative des signes vitaux ou de l'ECG (y compris l'intervalle QTc) n'a été observée avec le traitement par Januvia.

4.9 Surdosage

Au cours des essais cliniques contrôlés conduits chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine ont été généralement bien tolérées. Des allongements minimes du QTc, qui n'ont pas été considérés comme cliniquement pertinents, ont été observés dans une étude à la dose de 800 mg de sitagliptine. On ne dispose d'aucune expérience pour des doses supérieures à 800 mg chez l'Homme.

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de la DPP-4, code ATC: A10BH01.

Januvia appartient à une classe d'hypoglycémisants oraux appelés inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). L'amélioration du contrôle glycémique observée avec ce produit pourrait s'expliquer par l'augmentation des taux des hormones incrétines actives. Les hormones incrétines, notamment le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le glucose-dependent insulintropic peptide (GIP), sont libérées par l'intestin tout au long de la journée et leurs taux augmentent en réponse à un repas. Les incrétines font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque la glycémie est normale ou élevée, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas par des voies de signalisation intracellulaire faisant intervenir l'AMP cyclique. Un traitement par le GLP-1 ou par des inhibiteurs de la DPP-4 dans des modèles animaux de diabète de type 2 a amélioré la sensibilité des cellules bêta au glucose et stimulé la biosynthèse et la libération d'insuline. L'augmentation des taux d'insuline entraîne une augmentation de la captation tissulaire du glucose. De plus, le GLP-1 diminue la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas. La diminution des taux de glucagon associée à l'augmentation des taux d'insuline a entraîné une réduction de la production hépatique de glucose, avec pour conséquence une diminution de la glycémie. Lorsque la glycémie est basse, il n'y a pas de stimulation de la libération d'insuline et de suppression de la sécrétion de glucagon par le GLP-1. Le GLP-1 n'altère pas

la réponse normale du glucagon à l'hypoglycémie. L'activité du GLP-1 et du GIP est limitée par l'enzyme DPP-4, qui hydrolyse rapidement les hormones incrétines en produits inactifs. La sitagliptine empêche l'hydrolyse des hormones incrétines par la DPP-4, d'où une augmentation des concentrations plasmatiques des formes actives du GLP-1 et du GIP. En augmentant les taux d'incrétines actives, la sitagliptine augmente la libération d'insuline et diminue les taux de glucagon d'une manière glucose-dépendante. Chez les patients diabétiques de type 2 avec hyperglycémie, ces modifications des taux d'insuline et de glucagon conduisent à une diminution du taux d'hémoglobine A_{1c} (HbA_{1c}) et une diminution des glycémies à jeun et postprandiale. Si la sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme DPP-4, elle n'inhibe pas les enzymes étroitement apparentées DPP-8 ou DPP-9. L'inhibition de la DPP-8 ou de la DPP-9, mais pas celle de la DPP-4, a été associée à une toxicité dans les modèles animaux précliniques et à une modification de la fonction immunitaire *in vitro*.

Deux études ont été conduites afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Januvia en monothérapie. Le traitement par la sitagliptine à 100 mg a provoqué des améliorations significatives du taux d'HbA_{1c} (variation de -0,60 % et -0,79 % *versus* placebo, respectivement dans les études de 18 et 24 semaines, avec un taux initial d'HbA_{1c} de 8 % environ dans les deux études), de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale à 2 heures *versus* placebo. Des réductions plus importantes du taux d'HbA_{1c} ont été constatées chez les patients dont le diagnostic de diabète est plus récent (< 3 ans) ou avec un taux initial d'HbA_{1c} plus élevé. L'amélioration du taux d'HbA_{1c} n'a pas été influencée par le sexe, l'âge, l'origine ethnique, l'IMC initial, la présence d'un syndrome métabolique ou un indice standard d'insulinorésistance (HOMA-IR). Dans les deux études, la sitagliptine a entraîné une réduction significative de la glycémie à jeun *versus* placebo (-1,07 mmol/l dans l'étude de 18 semaines et -0,88 mmol/l dans l'étude de 24 semaines) à 3 semaines, premier moment auquel la glycémie à jeun a été mesurée. Le traitement par Januvia 100 mg par jour chez des patients atteints de diabète de type 2 a amélioré de manière significative les marqueurs intermédiaires de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), le rapport proinsuline/insuline et les mesures de la sensibilité des cellules bêta par le test de tolérance glucidique avec prélèvements répétés. L'incidence d'hypoglycémie observée chez les patients traités par Januvia a été comparable à celle enregistrée sous placebo. Dans aucune des études, le poids corporel n'a augmenté par rapport au poids initial au cours du traitement par la sitagliptine comparé à une petite réduction chez les patients ayant reçu le placebo.

Dans une étude conduite chez des patients ayant un diabète de type 2 et une insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine < 50 ml/min), la sécurité d'emploi et la tolérance de doses réduites de sitagliptine ont été étudiées et ont été généralement similaires à celles du placebo. De plus, les réductions des taux d'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun observées avec la sitagliptine *versus* placebo ont été généralement similaires à celles observées dans d'autres études en monothérapie chez des patients ayant une fonction rénale normale (voir rubrique 5.2). Le nombre de patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère était trop faible pour confirmer la sécurité d'emploi de la sitagliptine dans cette population de patients.

Des études cliniques ont été conduites afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Januvia en association avec la metformine. Dans une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines, la sitagliptine 100 mg, administrée en association avec la metformine, a entraîné des améliorations significatives des taux d'HbA_{1c}, (modification de -0,65 % *versus* placebo, avec des taux initiaux moyens d'HbA_{1c} de 8 % environ), de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale. Dans une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines, la sitagliptine administrée en association avec la pioglitazone (175 patients ont reçu de la sitagliptine, 178 patients un placebo) a entraîné des améliorations significatives des taux d'HbA_{1c} (modification de -0,7 % *versus* placebo, avec des taux initiaux moyens d'HbA_{1c} de 8 % environ) et de la glycémie à jeun.

Dans des études allant jusqu'à 24 semaines et comparant la sitagliptine 100 mg au placebo, en monothérapie ou en association avec la metformine ou un agoniste des récepteurs PPARγ, une hypoglycémie a été rapportée chez 1,2 % des patients traités par la sitagliptine et chez 0,9 % des patients sous placebo.

Dans une étude comparant l'efficacité et la tolérance de l'addition de Januvia 100 mg ou de glipizide (sulfamide hypoglycémiant) chez des patients dont la glycémie est insuffisamment contrôlée par la metformine en monothérapie, la sitagliptine a été similaire au glipizide en termes de réduction du taux d'HbA_{1c} (à la semaine 52, variation moyenne de -0,67 % pour des taux initiaux d'HbA_{1c} de 7,5 % environ dans les deux groupes). La dose moyenne de glipizide utilisée dans le groupe comparateur était de 10 mg par jour avec environ 40 % des patients nécessitant une dose de glipizide ≤ 5 mg par jour tout au long de l'étude. Cependant, l'interruption du traitement pour manque d'efficacité a été plus fréquente dans le groupe sitagliptine que dans le groupe glipizide. Dans cette étude, le rapport proinsuline/insuline, marqueur de l'efficacité de la synthèse et de la libération de l'insuline, a été amélioré avec la sitagliptine et détérioré avec le traitement par le glipizide. L'incidence d'hypoglycémie dans le groupe sitagliptine (4,9 %) a été significativement plus faible que dans le groupe glipizide (32,0 %). Les patients traités par la sitagliptine ont présenté une diminution moyenne significative du poids par rapport au poids initial contre un gain de poids significatif chez les patients traités par le glipizide (-1,5 kg *versus* +1,1 kg).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

Distribution

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

Métabolisme

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

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

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

Élimination

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

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

Populations particulières

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

Insuffisance rénale

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

Les patients atteints d'insuffisance rénale légère n'ont pas présenté d'augmentation cliniquement significative de la concentration plasmatique de sitagliptine par rapport aux sujets témoins sains normaux. L'ASC plasmatique de la sitagliptine a environ doublé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ; elle a environ été multipliée par 4 chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et chez les patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse par rapport aux sujets témoins sains normaux. La sitagliptine a été peu éliminée par hémodialyse (13,5 % sur une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures débutée 4 heures après l'administration). Januvia n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère, y compris chez les patients en insuffisance rénale terminale, l'expérience chez ces patients étant trop limitée. (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

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

Sujets âgés

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

Enfants

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

Autres groupes de patients

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

pharmacocinétiques de phase I et d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

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

Pelliculage :

Alcool polyvinylique
Macrogol 3350
Talc (E553b)

Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas d'exigences particulières.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PE/PVDC et aluminium). Boîtes de 14, 28, 56, 84 ou 98 comprimés pelliculés et de 50 x 1 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées unitaires prédécoupées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA), <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Merck Sharp & Dohme SpA
Via Emilia 21
IT-27100 Pavia
Italy

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

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

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que le système de pharmacovigilance est en place et fonctionnel avant la commercialisation du produit et tant que le produit restera sur le marché.

Plan de gestion du risque

Le titulaire de l'AMM s'engage à réaliser les études et activités complémentaires de pharmacovigilance détaillées dans le plan de pharmacovigilance.

Un plan de gestion du risque actualisé doit être fourni conformément à la ligne directrice du CHMP sur les systèmes de gestion du risque pour les médicaments à usage humain.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui extérieur pour Januvia 25 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Januvia 25 mg, comprimés pelliculés
Sitagliptine

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

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

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

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
50 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

-

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

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

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

EU/0/00/000/000 14 comprimés pelliculés
EU/0/00/000/000 28 comprimés pelliculés
EU/0/00/000/000 56 comprimés pelliculés
EU/0/00/000/000 84 comprimés pelliculés
EU/0/00/000/000 98 comprimés pelliculés
EU/0/00/000/000 50 x 1 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Januvia 25 mg

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

Plaquette thermoformée pour Januvia 25 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Januvia 25 mg, comprimés
Sitagliptine

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

MSD

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui extérieur pour Januvia 50 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Januvia 50 mg, comprimés pelliculés
Sitagliptine

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
50 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

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

EU/0/00/000/000 14 comprimés pelliculés
EU/0/00/000/000 28 comprimés pelliculés
EU/0/00/000/000 56 comprimés pelliculés
EU/0/00/000/000 84 comprimés pelliculés
EU/0/00/000/000 98 comprimés pelliculés
EU/0/00/000/000 50 x 1 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Januvia 50 mg

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

Plaquette thermoformée pour Januvia 50 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Januvia 50 mg, comprimés
Sitagliptine

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

MSD

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui extérieur pour Januvia 100 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Januvia 100 mg, comprimés pelliculés
Sitagliptine

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

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

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

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
50 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

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

EU/0/00/000/000 14 comprimés pelliculés
EU/0/00/000/000 28 comprimés pelliculés
EU/0/00/000/000 56 comprimés pelliculés
EU/0/00/000/000 84 comprimés pelliculés
EU/0/00/000/000 98 comprimés pelliculés
EU/0/00/000/000 50 x 1 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Januvia 100 mg

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

Plaquette thermoformée pour Januvia 100 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Januvia 100 mg, comprimés
Sitagliptine

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

MSD

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Januvia 25 mg, comprimés pelliculés Sitagliptine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables s'aggrave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

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

1. QU'EST-CE QUE JANUVIA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

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

Januvia contribue à améliorer les taux d'insuline après un repas et diminue la quantité de sucre produite par le corps. Il ne devrait pas entraîner d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) car il n'agit pas lorsque votre taux de sucre dans le sang est bas.

Votre médecin vous a prescrit Januvia pour contribuer à diminuer votre taux de sucre dans le sang, trop élevé à cause de votre diabète de type 2. Januvia est utilisé en association avec d'autres médicaments qui diminuent le taux de sucre dans le sang, que vous prenez déjà pour votre diabète associés à un régime alimentaire et de l'exercice physique. Votre médecin vous prescrit maintenant Januvia comme médicament supplémentaire pour améliorer votre taux de sucre dans le sang.

Qu'est-ce que le diabète de type 2 ?

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

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE JANUVIA

Ne prenez jamais Januvia

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la sitagliptine ou à l'un des autres composants contenus dans Januvia.

Faites attention avec Januvia

Prévenez votre médecin si vous avez ou avez eu :

- un diabète de type 1,
- une acidocétose diabétique (une complication du diabète avec des taux de sucre élevés dans le sang, une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements),
- des problèmes rénaux ou des problèmes médicaux passés ou présents. Si vous avez des problèmes rénaux, Januvia peut ne pas être le médicament adapté à votre cas.

Prise d'autres médicaments

Januvia peut être pris avec la plupart des médicaments. Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris un médicament obtenu sans ordonnance et des compléments alimentaires à base de plantes, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

Vous pouvez prendre Januvia avec ou sans aliments et boissons.

Grossesse et allaitement

Les femmes enceintes ou qui envisagent une grossesse doivent consulter leur médecin avant de prendre Januvia. Vous ne devez pas prendre Januvia au cours de la grossesse.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

3. COMMENT PRENDRE JANUVIA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose habituelle est :

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

Votre médecin vous prescrira Januvia avec certains autres médicaments qui diminuent le taux de sucre dans le sang.

Continuez à prendre Januvia aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit de manière à pouvoir maintenir le contrôle de votre taux de sucre dans le sang.

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

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

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

Si vous oubliez de prendre Januvia

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Januvia est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets.

Effets indésirables fréquents (moins de 1 patient sur 10 mais plus de 1 patient sur 100)

Effets indésirables peu fréquents (moins de 1 patient sur 100 mais plus de 1 patient sur 1000)

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par Januvia en association à la metformine :

Fréquents : nausées

Peu fréquents : perte de poids, perte d'appétit, douleurs abdominales, diarrhée, hypoglycémie, somnolence.

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

Fréquents : hypoglycémie et flatulence. De plus, certains patients ont rapporté un gonflement (œdème) des pieds au cours du traitement par Januvia et la pioglitazone. Ces effets indésirables peuvent être rencontrés avec la sitagliptine et toute glitazone (par exemple, la rosiglitazone).

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par Januvia administré seul :

Fréquents : hypoglycémie, maux de tête,

Peu fréquents : étourdissements, constipation.

De plus, certains patients ont rapporté les effets indésirables suivants au cours du traitement par Januvia :

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

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si un des effets mentionnés s'aggrave, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5 COMMENT CONSERVER JANUVIA

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

Ne pas utiliser Januvia après la date de péremption mentionnée sur la plaquette thermoformée et la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Januvia

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

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

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

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PE/PVDC et aluminium). Boîtes de 14, 28, 56, 84 ou 98 comprimés pelliculés et de 50 x 1 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées unitaires prédécoupées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Le Titulaire de l'AMM est :
Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

Le Fabricant est :
Merck Sharp & Dohme (Italie) S.p.A.
Via Emilia, 21
27100 - Pavie
Italie

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

Belgique/België/Belgien

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge/Belgisch bijhuis
Tél/Tel: +32 (0) 2 373 42 11
MSDBelgium_info@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge
Tél: +32 (0) 2 373 42 11
MSDBelgium_info@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3740
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme, IDEA, Inc.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

A.M.Mangion Ltd.
Tel: +356 2540 2600
medinfo_mt@merck.com

Danmark

Merck Sharp & Dohme
Tlf: +45 43 28 77 66
januvia@msd.dk

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: +49 (0) 89 4561 2612
Infocenter@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 613 9750
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

BIANEE A.E
Τηλ: +3 0210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
Januvia@msd.es

France

Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret
Tél: +33 (0) 1 47 54 87 00
contact@msd-france.com

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998771
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Merck Sharp & Dohme Ísland ehf.
Sími: +354 520 8600
Ismail@merck.com

Italia

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme (Middle East) Limited
Τηλ: +357 22866700
info_cyprus@merck.com

Latvija

SIA “Merck Sharp & Dohme Latvija”
Tel: +371 7364 224
msd_lv@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: +31 (0) 23 5153153
msdbvnl@merck.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc.
Tel.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 8 626 1400
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

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

Lietuva

UAB “Merck Sharp & Dohme”

Tel.: +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA), <http://www.ema.europa.eu/>.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Januvia 50 mg, comprimés pelliculés Sitagliptine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables s'aggrave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

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

1. QU'EST-CE QUE JANUVIA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

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

Januvia contribue à améliorer les taux d'insuline après un repas et diminue la quantité de sucre produite par le corps. Il ne devrait pas entraîner d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) car il n'agit pas lorsque votre taux de sucre dans le sang est bas.

Votre médecin vous a prescrit Januvia pour contribuer à diminuer votre taux de sucre dans le sang, trop élevé à cause de votre diabète de type 2. Januvia est utilisé en association avec d'autres médicaments qui diminuent le taux de sucre dans le sang, que vous prenez déjà pour votre diabète associés à un régime alimentaire et de l'exercice physique. Votre médecin vous prescrit maintenant Januvia comme médicament supplémentaire pour améliorer votre taux de sucre dans le sang.

Qu'est-ce que le diabète de type 2 ?

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

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE JANUVIA

Ne prenez jamais Januvia

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la sitagliptine ou à l'un des autres composants contenus dans Januvia.

Faites attention avec Januvia

Prévenez votre médecin si vous avez ou avez eu :

- un diabète de type 1,
- une acidocétose diabétique (une complication du diabète avec des taux de sucre élevés dans le sang, une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements),
- des problèmes rénaux ou des problèmes médicaux passés ou présents. Si vous avez des problèmes rénaux, Januvia peut ne pas être le médicament adapté à votre cas.

Prise d'autres médicaments

Januvia peut être pris avec la plupart des médicaments. Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris un médicament obtenu sans ordonnance et des compléments alimentaires à base de plantes, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

Vous pouvez prendre Januvia avec ou sans aliments et boissons.

Grossesse et allaitement

Les femmes enceintes ou qui envisagent une grossesse doivent consulter leur médecin avant de prendre Januvia. Vous ne devez pas prendre Januvia au cours de la grossesse.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

3. COMMENT PRENDRE JANUVIA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose habituelle est :

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

Votre médecin vous prescrira Januvia avec certains autres médicaments qui diminuent le taux de sucre dans le sang.

Continuez à prendre Januvia aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit de manière à pouvoir maintenir le contrôle de votre taux de sucre dans le sang.

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

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

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

Si vous oubliez de prendre Januvia

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Januvia est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets.

Effets indésirables fréquents (moins de 1 patient sur 10 mais plus de 1 patient sur 100)

Effets indésirables peu fréquents (moins de 1 patient sur 100 mais plus de 1 patient sur 1000)

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par Januvia en association à la metformine :

Fréquents : nausées

Peu fréquents : perte de poids, perte d'appétit, douleurs abdominales, diarrhée, hypoglycémie, somnolence.

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

Fréquents : hypoglycémie et flatulence. De plus, certains patients ont rapporté un gonflement (œdème) des pieds au cours du traitement par Januvia et la pioglitazone. Ces effets indésirables peuvent être rencontrés avec la sitagliptine et toute glitazone (par exemple, la rosiglitazone).

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par Januvia administré seul :

Fréquents : hypoglycémie, maux de tête,

Peu fréquents : étourdissements, constipation.

De plus, certains patients ont rapporté les effets indésirables suivants au cours du traitement par Januvia :

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

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si un des effets mentionnés s'aggrave, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5 COMMENT CONSERVER JANUVIA

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

Ne pas utiliser Januvia après la date de péremption mentionnée sur la plaquette thermoformée et la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Januvia

- La substance active est la sitagliptine. Chaque comprimé pelliculé contient du phosphate de sitagliptine monohydraté, équivalent à 50 mg de sitagliptine.

- Les autres composants sont : cellulose microcristalline (E460), hydrogénophosphate de calcium anhydre (E341), croscarmellose sodique (E468), stéarate de magnésium (E470b) et fumarate de stéaryle sodique. Pelliculage du comprimé : alcool polyvinylique, macrogol 3350, talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), et oxyde de fer jaune (E172).

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

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

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PE/PVDC et aluminium). Boîtes de 14, 28, 56, 84 ou 98 comprimés pelliculés et de 50 x 1 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées unitaires prédécoupées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Le Titulaire de l'AMM est :
Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

Le Fabricant est :
Merck Sharp & Dohme (Italie) S.p.A.
Via Emilia, 21
27100 - Pavie
Italie

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

Belgique/België/Belgien

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge/Belgisch bijhuis
Tél/Tel: +32 (0) 2 373 42 11
MSDBelgium_info@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge
Tél: +32 (0) 2 373 42 11
MSDBelgium_info@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3740
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme, IDEA, Inc.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

A.M.Mangion Ltd.
Tel: +356 2540 2600
medinfo_mt@merck.com

Danmark

Merck Sharp & Dohme
Tlf: +45 43 28 77 66
januvia@msd.dk

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: +31 (0) 23 5153153
msdbvnl@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: +49 (0) 89 4561 2612
Infocenter@msd.de

Norge

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Österreich

Merck Sharp & Dohme G.m.b.H.

Tel.: +372 613 9750
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

BIANEE A.E
Τηλ: +3 0210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
Januvia@msd.es

France

Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret
Tél: +33 (0) 1 47 54 87 00
contact@msd-france.com

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998771
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Merck Sharp & Dohme Ísland ehf.
Sími: +354 520 8600
Ismail@merck.com

Italia

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme (Middle East) Limited
Τηλ: +357 22866700
info_cyprus@merck.com

Latvija

SIA “Merck Sharp & Dohme Latvija”
Tel: +371 7364 224
msd_lv@merck.com

Lietuva

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

Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc.
Tel.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 8 626 1400
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

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

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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA), <http://www.emea.europa.eu/>.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Januvia 100 mg, comprimés pelliculés Sitagliptine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables s'aggrave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

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

1. QU'EST-CE QUE JANUVIA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

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

Januvia contribue à améliorer les taux d'insuline après un repas et diminue la quantité de sucre produite par le corps. Il ne devrait pas entraîner d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) car il n'agit pas lorsque votre taux de sucre dans le sang est bas.

Votre médecin vous a prescrit Januvia pour contribuer à diminuer votre taux de sucre dans le sang, trop élevé à cause de votre diabète de type 2. Januvia est utilisé en association avec d'autres médicaments qui diminuent le taux de sucre dans le sang, que vous prenez déjà pour votre diabète associés à un régime alimentaire et de l'exercice physique. Votre médecin vous prescrit maintenant Januvia comme médicament supplémentaire pour améliorer votre taux de sucre dans le sang.

Qu'est-ce que le diabète de type 2 ?

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

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE JANUVIA

Ne prenez jamais Januvia

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la sitagliptine ou à l'un des autres composants contenus dans Januvia.

Faites attention avec Januvia

Prévenez votre médecin si vous avez ou avez eu :

- un diabète de type 1,
- une acidocétose diabétique (une complication du diabète avec des taux de sucre élevés dans le sang, une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements),
- des problèmes rénaux ou des problèmes médicaux passés ou présents. Si vous avez des problèmes rénaux, Januvia peut ne pas être le médicament adapté à votre cas.

Prise d'autres médicaments

Januvia peut être pris avec la plupart des médicaments. Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris un médicament obtenu sans ordonnance et des compléments alimentaires à base de plantes, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

Vous pouvez prendre Januvia avec ou sans aliments et boissons.

Grossesse et allaitement

Les femmes enceintes ou qui envisagent une grossesse doivent consulter leur médecin avant de prendre Januvia. Vous ne devez pas prendre Januvia au cours de la grossesse.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

3. COMMENT PRENDRE JANUVIA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose habituelle est :

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

Votre médecin vous prescrira Januvia avec certains autres médicaments qui diminuent le taux de sucre dans le sang.

Continuez à prendre Januvia aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit de manière à pouvoir maintenir le contrôle de votre taux de sucre dans le sang.

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

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

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

Si vous oubliez de prendre Januvia

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Januvia est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets.

Effets indésirables fréquents (moins de 1 patient sur 10 mais plus de 1 patient sur 100)

Effets indésirables peu fréquents (moins de 1 patient sur 100 mais plus de 1 patient sur 1000)

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par Januvia en association à la metformine :

Fréquents : nausées

Peu fréquents : perte de poids, perte d'appétit, douleurs abdominales, diarrhée, hypoglycémie, somnolence.

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

Fréquents : hypoglycémie et flatulence. De plus, certains patients ont rapporté un gonflement (œdème) des pieds au cours du traitement par Januvia et la pioglitazone. Ces effets indésirables peuvent être rencontrés avec la sitagliptine et toute glitazone (par exemple, la rosiglitazone).

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par Januvia administré seul :

Fréquents : hypoglycémie, maux de tête,

Peu fréquents : étourdissements, constipation.

De plus, certains patients ont rapporté les effets indésirables suivants au cours du traitement par Januvia :

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

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si un des effets mentionnés s'aggrave, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5 COMMENT CONSERVER JANUVIA

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

Ne pas utiliser Januvia après la date de péremption mentionnée sur la plaquette thermoformée et la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Januvia

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

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

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

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PE/PVDC et aluminium). Boîtes de 14, 28, 56, 84 ou 98 comprimés pelliculés et de 50 x 1 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées unitaires prédécoupées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Le Titulaire de l'AMM est :
Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

Le Fabricant est :
Merck Sharp & Dohme (Italie) S.p.A.
Via Emilia, 21
27100 - Pavie
Italie

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

Belgique/België/Belgien
Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge/Belgisch bijhuis
Tél/Tel: +32 (0) 2 373 42 11
MSDBelgium_info@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge
Tél: +32 (0) 2 373 42 11
MSDBelgium_info@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3740
info-msdbg@merck.com

Magyarország
MSD Magyarország Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme, IDEA, Inc.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta
A.M.Mangion Ltd.
Tel: +356 2540 2600
medinfo_mt@merck.com

Danmark

Merck Sharp & Dohme
Tlf: +45 43 28 77 66
januvia@msd.dk

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: +49 (0) 89 4561 2612
Infocenter@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 613 9750
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

BIANEE A.E
Τηλ: +3 0210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
Januvia@msd.es

France

Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret
Tél: +33 (0) 1 47 54 87 00
contact@msd-france.com

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998771
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Merck Sharp & Dohme Ísland ehf.
Sími: +354 520 8600
Ismail@merck.com

Italia

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme (Middle East) Limited
Τηλ: +357 22866700
info_cyprus@merck.com

Latvija

SIA “Merck Sharp & Dohme Latvija”
Tel: +371 7364 224
msd_lv@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: +31 (0) 23 5153153
msdbvnl@merck.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc.
Tel.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 8 626 1400
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

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

Lietuva

UAB “Merck Sharp & Dohme”

Tel.: +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA), <http://www.ema.europa.eu/>.