

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Velmetia 50 mg/850 mg compresse rivestite con film
Velmetia 50 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Velmetia 50 mg/850 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene sitagliptin fosfato monoidrato equivalente a 50 mg di sitagliptin e 850 mg di metformina cloridrato.

Velmetia 50 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene sitagliptin fosfato monoidrato equivalente a 50 mg di sitagliptin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film (compresa).

Velmetia 50 mg/850 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film a forma di capsula, rosa con impresso "515" su un lato.

Velmetia 50 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film a forma di capsula, rossa con impresso "577" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per i pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2:

Velmetia è indicato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la loro dose massima tollerata di metformina da sola o in quei pazienti già in trattamento con l'associazione di sitagliptin e metformina.

Velmetia è indicato in associazione con una sulfonilurea (per es., triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la loro dose massima tollerata di metformina e una sulfonilurea.

Velmetia è indicato come triplice terapia di associazione con un agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR γ) (per es., un tiazolidinedione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la loro dose massima tollerata di metformina e di un agonista PPAR γ .

Velmetia è anche indicato come terapia aggiuntiva all'insulina (per es., triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico nei pazienti quando una dose stabile di insulina e metformina da sola non forniscono un adeguato controllo glicemico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose della terapia anti-iperglicemica con Velmetia deve essere personalizzata sulla base del regime di trattamento corrente del paziente, dell'efficacia e della tollerabilità non superando la dose giornaliera massima raccomandata di sitagliptin 100 mg.

Adulti con normale funzione renale (GFR \geq 90 mL/min)

Pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la dose massima tollerata di metformina in monoterapia

Per i pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con metformina da sola, la dose usuale iniziale deve essere sitagliptin 50 mg due volte al giorno (dose giornaliera totale di 100 mg) più metformina a dose invariata.

Pazienti che passano da un regime di co-somministrazione di sitagliptin e metformina

Per i pazienti che passano da un regime di co-somministrazione di sitagliptin e metformina, la terapia con Velmetia deve essere iniziata mantenendo invariata la dose di sitagliptin e metformina.

Pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con una duplice terapia di associazione con la dose massima tollerata di metformina ed una sulfonilurea

La dose da somministrare deve essere sitagliptin 50 mg due volte al giorno (dose giornaliera totale di 100 mg) ed una dose di metformina simile a quella già assunta. Quando Velmetia è usato in associazione con una sulfonilurea, si può rendere necessaria una dose più bassa della sulfonilurea per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con una duplice terapia di associazione con la dose massima tollerata di metformina e di un agonista PPAR γ

La dose da somministrare deve essere sitagliptin 50 mg due volte al giorno (dose giornaliera totale di 100 mg) ed una dose di metformina simile a quella già assunta.

Pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con una duplice terapia di associazione con insulina e la dose massima tollerata di metformina

La dose da somministrare deve essere sitagliptin 50 mg due volte al giorno (dose giornaliera totale di 100 mg) ed una dose di metformina simile a quella già assunta. Quando Velmetia è usato in associazione con insulina, si può rendere necessaria una dose più bassa di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Per dosi differenti di metformina, Velmetia è disponibile in dosaggi di sitagliptin 50 mg e metformina cloridrato 850 mg o metformina cloridrato 1.000 mg.

Tutti i pazienti devono continuare la loro dieta raccomandata con una adeguata distribuzione dell'assunzione di carboidrati durante la giornata.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è richiesto alcun adattamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve (tasso di filtrazione glomerulare [GFR] \geq 60 mL/min). La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti metformina e, successivamente, almeno una volta all'anno. Nei pazienti con aumentato rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzione renale deve essere valutata con maggior frequenza, ad es., ogni 3-6 mesi.

La dose massima giornaliera di metformina deve essere preferibilmente suddivisa in 2-3 dosi giornaliere. I fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) devono essere riesaminati prima di prendere in considerazione l'inizio del trattamento con metformina in pazienti con GFR $<$ 60 mL/min.

Qualora non fosse disponibile un dosaggio adeguato di Velmetia, i singoli monocomponenti devono essere utilizzati al posto dell'associazione a dose fissa.

<u>GFR mL/min</u>	<u>Metformina</u>	<u>Sitagliptin</u>
60-89	La massima dose giornaliera è 3.000 mg. Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.	La massima dose giornaliera è 100 mg.
45-59	La massima dose giornaliera è 2.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	La massima dose giornaliera è 100 mg.
30-44	La massima dose giornaliera è 1.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	La massima dose giornaliera è 50 mg.
< 30	Metformina è controindicata.	La massima dose giornaliera è 25 mg.

Compromissione epatica

Velmetia non deve essere assunto da pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Poiché metformina e sitagliptin sono escreti dal rene, Velmetia deve essere usato con cautela con l'aumentare dell'età. È necessario il monitoraggio della funzionalità renale per prevenire l'acidosi lattica associata all'uso di metformina, particolarmente nell'anziano (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Velmetia non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni a causa di efficacia insufficiente. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2. Velmetia non è stato studiato in pazienti pediatrici di età inferiore a 10 anni.

Modo di somministrazione

Velmetia deve essere assunto due volte al giorno con i pasti per ridurre le reazioni avverse gastrointestinali associate all'uso di metformina.

4.3 Controindicazioni

Velmetia è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafi 4.4 e 4.8);
- qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica);
- precoma diabetico;
- insufficienza renale severa (GFR < 30 mL/min) (vedere paragrafo 4.4);
- stati acuti che potenzialmente possono alterare la funzionalità renale quali:
 - disidratazione,
 - infezione severa,
 - shock,
 - somministrazione endovascolare di agenti di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4);
 - malattia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale quale:
 - insufficienza cardiaca o respiratoria,

- infarto del miocardio recente,
- shock;
- compromissione epatica;
- intossicazione acuta da alcol, alcolismo;
- allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generalità

Velmetia non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1 e non deve essere usato per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Pancreatite acuta

L'uso degli inibitori della DPP-4 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati sul sintomo caratteristico della pancreatite acuta: dolore addominale intenso, persistente. La risoluzione della pancreatite è stata osservata dopo l'interruzione della terapia con sitagliptin (con o senza trattamento di supporto), ma sono stati riportati casi molto rari di pancreatite necrotizzante o emorragica e/o decesso. Qualora si sospetti la presenza di pancreatite, la terapia con Velmetia e con altri medicinali potenzialmente sospetti deve essere interrotta; qualora sia confermata la diagnosi di pancreatite acuta, la terapia con Velmetia non deve essere ripresa. Si deve usare cautela in pazienti con una storia di pancreatite.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, insorge con maggior frequenza a causa del peggioramento acuto della funzione renale o di malattia cardiorespiratoria o sepsi. L'accumulo di metformina si manifesta con il peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica.

In caso di disidratazione (vomito di grado severo, diarrea, febbre o ridotta assunzione di liquidi), la somministrazione di metformina deve essere interrotta temporaneamente e si deve raccomandare al paziente di rivolgersi a un operatore sanitario.

Deve essere prestata cautela nell'iniziare il trattamento con medicinali che possano compromettere in modo acuto la funzione renale (come antipertensivi, diuretici e FANS) in pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, l'insufficienza epatica, il diabete scarsamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, nonché l'uso in concomitanza di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati in merito al rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In presenza di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di metformina e richiedere immediatamente assistenza medica. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto (< 7,35), aumentati livelli di lattato plasmatico (> 5 mmol/L) e aumentato gap anionico e rapporto lattato/piruvato.

Funzione renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a intervalli regolari (vedere paragrafo 4.2). Velmetia è controindicato in pazienti con GFR < 30 mL/min e deve essere interrotto temporaneamente in presenza di condizioni patologiche che alterano la funzione renale (vedere paragrafo 4.3).

Ipoglicemia

I pazienti in trattamento con Velmetia in associazione con una sulfonilurea o con insulina possono essere a rischio di ipoglicemia. Pertanto, può essere necessaria una riduzione della dose della sulfonilurea o dell'insulina.

Reazioni di ipersensibilità

Nel corso dell'esperienza successiva alla immissione in commercio, in pazienti trattati con sitagliptin sono state segnalate gravi reazioni di ipersensibilità. Queste reazioni comprendono anafilassi, angioedema, patologie cutanee esfoliative inclusa la sindrome di Stevens-Johnson. La comparsa di queste reazioni si verifica nei 3 mesi successivi all'inizio della terapia con sitagliptin, in alcuni casi si è manifestata dopo la prima somministrazione. Nel caso in cui si sospetti una reazione di ipersensibilità, si deve interrompere la terapia con Velmetia, si devono valutare altre potenziali cause di tale evento e si deve istituire un trattamento alternativo per il diabete (vedere paragrafo 4.8).

Pemfigoide bolloso

Successivamente alla immissione in commercio, sono stati riportati casi di pemfigoide bolloso in pazienti che assumevano inibitori della DPP-4 tra cui sitagliptin. Nel caso in cui si sospetti il pemfigoide bolloso, si deve interrompere la terapia con Velmetia.

Interventi chirurgici

Velmetia deve essere interrotto al momento di un intervento chirurgico in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima delle 48 ore successive all'intervento chirurgico o al riavvio della nutrizione orale, sempre che la funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e aumenta il rischio di acidosi lattica. La somministrazione di Velmetia deve essere interrotta prima o momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Variazione dello stato clinico di pazienti con diabete di tipo 2 precedentemente controllato

Un paziente con diabete di tipo 2 precedentemente controllato con Velmetia che sviluppa alterazioni dei parametri di laboratorio o malattia clinica (specialmente malattia vaga e scarsamente definita) deve essere prontamente valutato per verificare la presenza di chetoacidosi o acidosi lattica. Si devono valutare elettroliti e chetoni sierici, glicemia e, se indicato, pH del sangue, livelli ematici di lattato, piruvato, e metformina. Qualora si verifichi qualsiasi forma di acidosi, la terapia deve essere immediatamente interrotta e si devono mettere in atto altre appropriate misure correttive.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In pazienti con diabete di tipo 2 la somministrazione concomitante di dosi multiple di sitagliptin (50 mg due volte al giorno) e metformina (1.000 mg due volte al giorno) non ha alterato in modo clinicamente rilevante la farmacocinetica di sitagliptin o metformina.

Con Velmetia, non sono stati effettuati studi farmacocinetici di interazione; tuttavia, tali studi sono stati condotti con i singoli principi attivi, sitagliptin e metformina.

Uso concomitante non raccomandato

Alcol

L'intossicazione acuta da alcol è associata a un aumentato rischio di acidosi lattica, in particolare nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica.

Agenti di contrasto iodati

La somministrazione di Velmetia deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzione renale, aumentando quindi il rischio di acidosi lattica, ad es. FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi (COX) II, gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. Quando questi medicinali vengono utilizzati in associazione a metformina, si rende necessario un attento monitoraggio della funzione renale.

L'uso concomitante di farmaci che interferiscono con i comuni sistemi di trasporto tubulare renale coinvolti nell'eliminazione renale della metformina (ad es., il trasportatore di cationi organici 2 [OCT2]/gli inibitori della proteina di estrusione multifarmaco e tossine [MATE] quali ranolazina, vandetanib, dolutegravir e cimetidina) può aumentare l'esposizione sistemica alla metformina e può aumentare il rischio di acidosi lattica. Considerare i benefici e i rischi dell'uso concomitante. Quando tali medicinali vengono co-somministrati si devono prendere in considerazione lo stretto monitoraggio del controllo glicemico, l'adattamento della dose nell'ambito della posologia raccomandata e modifiche della terapia per il diabete.

Glucocorticoidi (somministrati per via sistemica o locale), beta-2 agonisti, e diuretici hanno una intrinseca attività iperglicemica. Il paziente deve essere informato e devono essere effettuati monitoraggi più frequenti della glicemia, specialmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose dei medicinali anti-iperglicemici deve essere adattata durante la terapia con l'altro farmaco e alla sua interruzione.

Gli ACE-inibitori possono ridurre i livelli ematici di glucosio. Se necessario, la dose dei farmaci anti-iperglicemici deve essere adattata durante la terapia con l'altro farmaco e alla sua interruzione.

Effetti di altri medicinali su sitagliptin

I dati *in vitro* e quelli clinici descritti di seguito suggeriscono che il rischio di interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali in somministrazione concomitante è basso.

Studi *in vitro* hanno indicato che l'enzima primario responsabile del limitato metabolismo di sitagliptin è il CYP3A4 con un contributo del CYP2C8. In pazienti con funzionalità renale normale, il metabolismo incluso quello effettuato dal CYP3A4, ha un ruolo limitato nella clearance di sitagliptin. Il metabolismo può avere un ruolo più significativo per l'eliminazione di sitagliptin in caso di compromissione renale severa o di malattia renale allo stadio terminale (ESRD). Per questa ragione, in pazienti con compromissione renale severa o ESRD, è possibile che potenti inibitori del CYP3A4 (es. chetoconazolo, itraconazolo, ritonavir, claritromicina) possano alterare la farmacocinetica di sitagliptin. Gli effetti dei potenti inibitori del CYP3A4 in un quadro di compromissione renale non sono stati accertati in alcuno studio clinico.

Studi di trasporto *in vitro* hanno mostrato che sitagliptin è un substrato per la glicoproteina-P e per il trasportatore di anioni organici 3 (OAT3). *In vitro*, il trasporto di sitagliptin mediato da OAT3 è stato inibito dal probenecid, sebbene il rischio di interazioni clinicamente rilevanti venga considerato limitato. *In vivo*, non è stata valutata la somministrazione concomitante di inibitori di OAT3.

Ciclosporina: è stato eseguito uno studio per valutare l'effetto della ciclosporina, un potente inibitore della glicoproteina-P, sulla farmacocinetica di sitagliptin. La somministrazione concomitante di una singola dose orale di sitagliptin 100 mg e di una singola dose orale di ciclosporina 600 mg ha aumentato la AUC e la C_{max} di sitagliptin, rispettivamente di circa il 29 % e 68 %. Queste variazioni della farmacocinetica di sitagliptin non sono state considerate clinicamente rilevanti. La clearance renale di sitagliptin non è stata alterata in misura rilevante. Non sono pertanto attese interazioni rilevanti con altri inibitori della glicoproteina-P.

Effetti di sitagliptin su altri medicinali

Digossina: Sitagliptin ha avuto un effetto limitato sulle concentrazioni plasmatiche della digossina. Dopo la somministrazione di 0,25 mg di digossina in concomitanza con 100 mg al giorno di sitagliptin per 10 giorni, l'AUC plasmatico della digossina è aumentato in media dell'11 %, e la C_{max} plasmatica è aumentata in media del 18 %. Non sono raccomandati adattamenti della dose di digossina. Tuttavia, nei pazienti a rischio di tossicità da digossina, la tossicità per digossina deve essere monitorata, quando sitagliptin e digossina vengono somministrati in concomitanza.

Dati *in vitro* suggeriscono che sitagliptin non inibisce e non induce gli isoenzimi del CYP450. Negli studi clinici sitagliptin non ha significativamente alterato la farmacocinetica di metformina, gliburide, simvastatina, rosiglitazone, warfarin, o di contraccettivi orali, fornendo evidenza *in vivo* di una bassa tendenza a causare interazioni con i substrati di CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, e con il trasportatore di cationi organici (OCT). *In vivo*, sitagliptin può essere un debole inibitore della glicoproteina-P.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'uso di sitagliptin in donne in gravidanza. Studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva di sitagliptin ad alte dosi (vedere paragrafo 5.3).

I pochi dati disponibili suggeriscono che nelle donne in gravidanza l'uso di metformina non si associa ad un aumento del rischio di malformazioni congenite. Gli studi su animali con metformina non evidenziano effetti dannosi su gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, sviluppo natale o postnatale (vedere anche paragrafo 5.3).

Velmetia non deve essere usato in gravidanza. Se una paziente desidera avere una gravidanza o se si verifica una gravidanza, la terapia deve essere interrotta e appena possibile si deve passare la paziente al trattamento con insulina.

Allattamento

Con i principi attivi associati di questo medicinale, non sono stati eseguiti studi su animali in allattamento. Studi eseguiti con i singoli principi attivi hanno mostrato l'escrezione di sitagliptin e metformina nel latte di ratti che allattano. La metformina è escreta nel latte umano in piccoli quantitativi. Non è noto se sitagliptin venga escreto nel latte umano. Velmetia non deve pertanto essere usato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Dati sugli animali non suggeriscono che ci possa essere un effetto del trattamento con sitagliptin sulla fertilità maschile o femminile. Mancano dati sull'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Velmetia non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quando si guida o si usano macchinari si deve tuttavia tenere presente che con sitagliptin sono stati segnalati capogiro e sonnolenza.

In aggiunta, quando Velmetia è usato in associazione con una sulfonilurea o con insulina i pazienti devono essere allertati relativamente al rischio di ipoglicemia.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Non sono stati effettuati studi clinici terapeutici con Velmetia compresse sebbene sia stata dimostrata la bioequivalenza di Velmetia con sitagliptin e metformina somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 5.2). Sono state segnalate reazioni avverse gravi comprese pancreatite e reazioni di

ipersensibilità. È stata segnalata ipoglicemia in associazione con sulfonilurea (13,8 %) e insulina (10,9 %).

Sitagliptin e metformina

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate sotto usando la classificazione per sistemi e organi secondo MeDRA e la frequenza assoluta (Tabella 1).

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Frequenza delle reazioni avverse identificate negli studi clinici controllati con placebo di sitagliptin e metformina da soli e nell'esperienza successiva alla immissione in commercio

Reazione avversa	Frequenza della reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	
trombocitopenia	Raro
Disturbi del sistema immunitario	
reazioni di ipersensibilità incluse le risposte anafilattiche ^{*,†}	Frequenza non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
ipoglicemia [†]	Comune
Patologie del sistema nervoso	
sonnolenza	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
malattia polmonare interstiziale [*]	Frequenza non nota
Patologie gastrointestinali	
diarrea	Non comune
nausea	Comune
flatulenza	Comune
stipsi	Non comune
dolore addominale alto	Non comune
vomito	Comune
pancreatite acuta ^{*,†,‡}	Frequenza non nota
pancreatite emorragica e necrotizzante fatale e non-fatale ^{*,†}	Frequenza non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
prurito [*]	Non comune
angioedema ^{*,†}	Frequenza non nota
eruzione cutanea ^{*,†}	Frequenza non nota
orticaria ^{*,†}	Frequenza non nota
vasculite cutanea ^{*,†}	Frequenza non nota
patologie cutanee esfoliative inclusa la sindrome di Stevens-Johnson ^{*,†}	Frequenza non nota
pemfigoide bolloso [*]	Frequenza non nota

Reazione avversa	Frequenza della reazione avversa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
artralgia*	Frequenza non nota
mialgia*	Frequenza non nota
dolore agli arti*	Frequenza non nota
dolore dorsale*	Frequenza non nota
artropatia*	Frequenza non nota
Patologie renali e urinarie	
funzionalità renale compromessa*	Frequenza non nota
insufficienza renale acuta*	Frequenza non nota

* Reazioni avverse che sono state identificate nella sorveglianza successivamente all'immissione in commercio.

† Vedere paragrafo 4.4.

‡ Vedere sotto *TECOS Studio sulla Sicurezza Cardiovascolare*.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Alcune reazioni avverse sono state osservate con maggiore frequenza negli studi sull'uso di sitagliptin e metformina in associazione con altri medicinali anti-diabetici rispetto agli studi su sitagliptin e metformina da soli. Queste comprendono ipoglicemia (frequenza molto comune con sulfonilurea o insulina), stipsi (comune con sulfonilurea), edema periferico (comune con pioglitazone) e cefalea e bocca secca (non comune con insulina).

Sitagliptin

In studi condotti in monoterapia con sitagliptin 100 mg da solo una volta al giorno comparato con il placebo, le reazioni avverse riportate sono state cefalea, ipoglicemia, stipsi, e capogiro.

Tra questi pazienti, gli eventi avversi riportati, indipendentemente dalla relazione causale con il medicinale, che si sono verificati in almeno il 5 % dei pazienti hanno incluso infezione del tratto respiratorio superiore e rinofaringite. Inoltre, osteoartrite e dolore agli arti sono state riportate con frequenza non comune (> 0,5 % più alta tra coloro che utilizzavano sitagliptin rispetto al gruppo di controllo).

Metformina

Sintomi gastrointestinali sono stati segnalati molto comunemente negli studi clinici e nell'uso successivo alla immissione in commercio di metformina. Sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito, si verificano con maggiore frequenza all'inizio della terapia e nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente. Ulteriori reazioni avverse associate alla metformina includono gusto metallico (comune); acidosi lattica, disturbo funzionale del fegato, epatite, orticaria, eritema e prurito (molto raro). Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato a una riduzione dell'assorbimento della vitamina B12 che molto raramente può portare a carenza clinicamente significativa di vitamina B12 (ad es., anemia megaloblastica). Le categorie di frequenza si basano sulle informazioni riportate sul riassunto delle caratteristiche del prodotto di metformina disponibile nell'Unione Europea.

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici con sitagliptin + metformina nei pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e 17 anni con diabete mellito di tipo 2, il profilo delle reazioni avverse era generalmente paragonabile a quello osservato negli adulti. Nei pazienti pediatrici che assumevano o meno insulina di base, sitagliptin era associato ad un aumentato rischio di ipoglicemia.

TECOS Studio sulla Sicurezza Cardiovascolare

Lo studio TECOS (Studio per la Valutazione dei Risultati Cardiovascolari con Sitagliptin - *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) ha coinvolto 7.332 pazienti trattati con sitagliptin, 100 mg al giorno (o 50 mg al giorno se il valore basale di eGFR era ≥ 30 e < 50 mL/min/1,73 m²) e 7.339 pazienti trattati con placebo nella popolazione iniziale da trattare (*intention-to-treat*). Entrambi i trattamenti sono stati aggiunti alla terapia solitamente utilizzata per il

raggiungimento dei valori standard regionali per l'HbA_{1c} e per i fattori di rischio CV. L'incidenza globale di eventi avversi gravi nei pazienti trattati con sitagliptin è stata simile a quella dei pazienti trattati con placebo.

Nella popolazione iniziale da trattare (*intention-to-treat*), tra i pazienti che stavano usando insulina e/o una sulfonilurea al basale, l'incidenza di ipoglicemia severa è stata del 2,7 % nei pazienti trattati con sitagliptin e del 2,5 % nei pazienti trattati con placebo; tra i pazienti che non stavano usando insulina e/o una sulfonilurea al basale, l'incidenza di ipoglicemia severa è stata del 1,0 % nei pazienti trattati con sitagliptin e dello 0,7 % nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza di diagnosi confermate di eventi di pancreatite è stata dello 0,3 % nei pazienti trattati con sitagliptin e dello 0,2 % nei pazienti trattati con placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici controllati condotti su soggetti sani, sono state somministrate dosi singole di sitagliptin fino a 800 mg. In uno studio con una dose di sitagliptin di 800 mg sono stati osservati aumenti minimi del QTc, considerati non clinicamente rilevanti. Non vi è esperienza con dosi superiori a 800 mg negli studi clinici. In studi di Fase I a dosi multiple, non sono state osservate reazioni cliniche avverse correlate con dosi di sitagliptin fino a 600 mg al giorno per periodi fino a 10 giorni e 400 mg al giorno per periodi fino a 28 giorni.

Un grande sovradosaggio di metformina (o fattori di rischio co-esistenti per acidosi lattica) può portare ad acidosi lattica che è una emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. L'emodialisi è il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina.

Negli studi clinici, circa il 13,5 % della dose è stata rimossa nel corso di una sessione di emodialisi di 3-4 ore. Si può prendere in considerazione un'emodialisi prolungata se ritenuto appropriato dal punto di vista clinico. La dializzabilità di sitagliptin con dialisi peritoneale non è nota.

In caso di sovradosaggio, è ragionevole fare uso delle comuni misure di supporto, per esempio, rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, applicare il monitoraggio clinico (inclusa l'effettuazione di un elettrocardiogramma), e istituire una terapia di supporto qualora fosse richiesto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD07

Velmetia è un'associazione di due medicinali anti-iperglicemici con meccanismo d'azione complementare per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: sitagliptin fosfato, un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), e metformina cloridrato, appartenente alla classe dei biguanidi.

Sitagliptin

Meccanismo d'azione

Sitagliptin fosfato è un inibitore potente e altamente selettivo dell'enzima dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) attivo per via orale, per il trattamento del diabete di tipo 2. Gli inibitori della DPP-4 sono una classe di farmaci che agiscono aumentando i livelli di incretina. Inibendo l'enzima DPP-4, sitagliptin aumenta i livelli dei due ormoni notoriamente attivi del gruppo delle incretine, il peptide-1 glucagone-simile (GLP-1) ed il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP). Le incretine fanno parte di un sistema endogeno coinvolto nella regolamentazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Quando la glicemia è normale o elevata, GLP-1 e GIP aumentano la sintesi di insulina e il suo rilascio da parte delle cellule pancreatiche beta. GLP-1 diminuisce inoltre la secrezione di glucagone da parte delle cellule pancreatiche alfa, con ridotta produzione epatica di glucosio. Quando la glicemia è bassa, il rilascio di insulina non è aumentato e la secrezione di glucagone non è soppressa. Sitagliptin, è un inibitore potente e altamente selettivo dell'enzima DPP-4 e non inibisce a concentrazioni terapeutiche l'attività degli enzimi strettamente correlati DPP-8 o DPP-9. Sitagliptin differisce nella struttura chimica e nell'azione farmacologica da analoghi del GLP-1, insulina, sulfoniluree o meglitinidi, biguanidi, agonisti del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR γ), inibitori dell'alfa-glucosidasi, e analoghi dell'amilina.

In uno studio di 2 giorni condotto su soggetti sani, sitagliptin da solo ha aumentato le concentrazioni del GLP-1 attivo, mentre la metformina da sola ha aumentato in modo simile le concentrazioni del GLP-1 attivo e di quello totale. La co-somministrazione di sitagliptin e metformina ha avuto un effetto additivo sulle concentrazioni del GLP-1 attivo. Sitagliptin, ma non la metformina, ha aumentato le concentrazioni del GIP attivo.

Efficacia e sicurezza clinica

Complessivamente, sitagliptin ha migliorato il controllo glicemico quando usato in monoterapia o in terapia di associazione nei pazienti adulti con diabete di tipo 2.

Negli studi clinici, sitagliptin in monoterapia ha migliorato il controllo glicemico con riduzioni significative della emoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) e del glucosio plasmatico a digiuno e post-prandiale. La riduzione del glucosio plasmatico a digiuno (FPG) è stata osservata a 3 settimane, quando è stata effettuata la prima misurazione del FPG. L'incidenza di ipoglicemia osservata in pazienti trattati con sitagliptin è stata simile a quella del placebo. Con la terapia con sitagliptin il peso corporeo non è aumentato rispetto ai valori basali.

Sono stati osservati miglioramenti dei marcatori surrogati della funzione delle cellule beta, inclusi HOMA- β (Valutazione del Modello Omeostatico - *Homeostasis Model Assessment*- β), del rapporto proinsulina/insulina, e delle misure di risposta delle cellule beta al test di tolleranza ai pasti con campionamenti frequenti.

Studi con sitagliptin in associazione con metformina

In uno studio di 24 settimane, controllato con placebo condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di sitagliptin 100 mg una volta al giorno ad un trattamento in corso con metformina, sitagliptin ha prodotto miglioramenti significativi sui parametri glicemici rispetto al placebo. Nei pazienti trattati con sitagliptin, la variazione del peso corporeo rispetto ai valori basali è stata simile a quella dei pazienti trattati con placebo. In questo studio, nei pazienti trattati con sitagliptin o con placebo, c'è stata una incidenza di ipoglicemia simile.

In uno studio fattoriale di 24 settimane di terapia iniziale controllato con placebo, sitagliptin 50 mg due volte al giorno in associazione con metformina (500 mg o 1.000 mg due volte al giorno) ha fornito miglioramenti significativi sui parametri glicemici rispetto ad entrambe le monoterapie. La riduzione di peso corporeo con la terapia di somministrazione concomitante di sitagliptin e metformina è stata simile a quella osservata con metformina da sola o con placebo; nei pazienti in terapia con sitagliptin da solo non c'è stata variazione rispetto al basale. L'incidenza della ipoglicemia è stata simile tra i gruppi di trattamento.

Studio con sitagliptin in associazione con metformina e una sulfonilurea

Uno studio di 24 settimane controllato con placebo è stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di sitagliptin (100 mg una volta al giorno) aggiunto a glimepiride (da sola o in associazione con metformina). L'aggiunta di sitagliptin a glimepiride e metformina ha indotto significativi miglioramenti nei parametri glicemici. I pazienti trattati con sitagliptin hanno avuto un modesto aumento del peso corporeo (+1,1 kg) rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Studio con sitagliptin in associazione con metformina e un agonista PPAR γ

Uno studio controllato con placebo a 26 settimane è stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di sitagliptin (100 mg una volta al giorno) aggiunto all'associazione di pioglitazone e metformina. L'aggiunta di sitagliptin a pioglitazone e metformina ha indotto significativi miglioramenti nei parametri glicemici. La variazione del peso corporeo rispetto ai valori basali è stata simile nei pazienti trattati con sitagliptin e in quelli trattati con placebo. L'incidenza di ipoglicemia è stata simile anche nei pazienti trattati con sitagliptin o con placebo.

Studio con sitagliptin in associazione con metformina e insulina

Uno studio di 24 settimane controllato con placebo è stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di sitagliptin (100 mg una volta al giorno) aggiunto a insulina (ad una dose stabile per almeno 10 settimane) con o senza metformina (almeno 1.500 mg). Nei pazienti che assumevano insulina premiscelata, la dose media giornaliera era di 70,9 U/die. Nei pazienti che assumevano insulina non premiscelata (ad azione intermedia/a lunga durata d'azione), la dose media giornaliera era di 44,3 U/die. Nella Tabella 2 sono riportati i dati relativi al 73 % dei pazienti che stavano assumendo metformina. L'aggiunta di sitagliptin all'insulina ha indotto significativi miglioramenti nei parametri glicemici. Non c'è stata alcuna variazione significativa del peso corporeo rispetto ai valori basali in entrambi i gruppi.

Tabella 2: risultati relativi alla HbA_{1c} in studi di terapia di associazione di sitagliptin e metformina controllati con placebo*

Studio	Valore medio al basale della HbA _{1c} (%)	Variazione media dal basale della HbA _{1c} (%)	Variazione media placebo-corretta della HbA _{1c} (%) (95 % IC)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad una terapia in corso con metformina [%] (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad una terapia in corso con glimepiride + metformina [%] (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto a terapia in corso con pioglitazone + metformina [¶] (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0, -0,5)

Studio	Valore medio al basale della HbA _{1c} (%)	Variazione media dal basale della HbA _{1c} (%)	Variazione media placebo-corretta della HbA _{1c} (%) (95 % IC)
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno aggiunto ad una terapia in corso con insulina + metformina [%] (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7, -0,4)
Terapia iniziale (due volte al giorno) [%] : Sitagliptin 50 mg + Metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8, -1,3)
Terapia iniziale (due volte al giorno) [%] : Sitagliptin 50 mg + Metformina 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3, -1,8)

* Tutti i pazienti trattati (analisi della popolazione iniziale da trattare - *intention-to-treat*).

† Medie dei minimi quadrati aggiustate per stato della precedente terapia anti-iperglicemica e valore basale.

‡ p < 0,001 comparato con placebo o placebo + terapia di associazione.

[%] HbA_{1c} (%) a 24 settimane.

[†] HbA_{1c} (%) a 26 settimane.

[§] Medie dei minimi quadrati aggiustate per uso di insulina alla Visita 1 [premiscelata verso non premiscelata (ad azione intermedia o a lunga durata d'azione)], e valore basale.

In uno studio di 52 settimane, di confronto su efficacia e sicurezza dell'aggiunta di sitagliptin 100 mg una volta al giorno o glipizide (una sulfonilurea) in pazienti con inadeguato controllo glicemico in monoterapia con metformina, sitagliptin è risultato simile a glipizide nel ridurre HbA_{1c} (-0,7 % di variazione media dal valore basale alla settimana 52, con HbA_{1c} al valore basale di circa il 7,5 % in entrambi i gruppi). La dose media di glipizide utilizzata nel gruppo di confronto è stata di 10 mg/die con circa il 40 % dei pazienti che richiedevano una dose di glipizide di ≤ 5 mg/die per tutto lo studio. Tuttavia, nel gruppo sitagliptin, un numero maggiore di pazienti è andato incontro a interruzioni per assenza di efficacia, rispetto al gruppo glipizide. I pazienti trattati con sitagliptin hanno mostrato una significativa diminuzione media del peso corporeo dal valore basale (-1,5 kg) rispetto a un significativo aumento di peso riscontrato nei pazienti in terapia con glipizide (+1,1 kg). In questo studio, il rapporto proinsulina/insulina, un marcatore (marker) di efficienza di sintesi e di rilascio dell'insulina, è migliorato con sitagliptin ed è peggiorato con il trattamento con glipizide. L'incidenza dell'ipoglicemia nel gruppo sitagliptin (4,9 %) è risultata significativamente inferiore a quella nel gruppo glipizide (32,0 %).

Uno studio della durata di 24 settimane controllato con placebo che ha coinvolto 660 pazienti è stato disegnato per valutare l'efficacia nel risparmio di insulina e la sicurezza di sitagliptin (100 mg una volta al giorno) aggiunto a insulina glargine con o senza metformina (almeno 1.500 mg) durante l'intensificazione della terapia con insulina. Tra i pazienti che prendevano metformina, il valore basale di HbA_{1c} era di 8,70 % e la dose di insulina al basale era di 37 UI/die. I pazienti venivano istruiti a titolare la dose di insulina glargine in base ai valori di glucosio a digiuno misurati mediante *fingerstick*. Tra i pazienti che prendevano metformina, alla settimana 24, l'aumento della dose giornaliera di insulina è stato di 19 UI/die nei pazienti trattati con sitagliptin e 24 UI/die nei pazienti trattati con placebo. La riduzione di HbA_{1c} nei pazienti trattati con sitagliptin, metformina e insulina è stata di -1,35 % rispetto a -0,90 % nei pazienti trattati con placebo, metformina e insulina, una differenza di -0,45 % [IC al 95 %: -0,62, -0,29]. L'incidenza di ipoglicemia è stata del 24,9 % nei pazienti trattati con sitagliptin, metformina e insulina e del 37,8 % nei pazienti trattati con placebo,

metformina e insulina. La differenza era principalmente dovuta ad una più alta percentuale di pazienti nel gruppo placebo che avevano presentato 3 o più episodi di ipoglicemia (9,1 vs. 19,8 %). Non c'è stata alcuna differenza nell'incidenza di ipoglicemia severa.

Metformina

Meccanismo d'azione

La metformina è un biguanide con effetti anti-iperglicemici, che abbassa sia i livelli basali che quelli postprandiali del glucosio plasmatico. Non stimola la secrezione di insulina e pertanto non produce ipoglicemia.

La metformina può agire con tre meccanismi:

- riducendo la produzione di glucosio a livello epatico tramite inibizione di gluconeogenesi e glicogenolisi
- nel muscolo, aumentando lievemente la sensibilità all'insulina, migliorando la captazione periferica di glucosio e la sua utilizzazione
- rallentando l'assorbimento intestinale di glucosio.

La metformina stimola la sintesi intracellulare di glicogeno agendo sulla glicogeno sintasi. La metformina aumenta la capacità di trasporto di tipi specifici di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4).

Efficacia e sicurezza clinica

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha un effetto favorevole sul metabolismo lipidico. Questo effetto è stato osservato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio e lungo termine: la metformina riduce i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi.

Lo studio prospettico randomizzato UKPDS ha dimostrato il beneficio a lungo termine di un controllo intensivo della glicemia nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati effettuata in pazienti in eccesso ponderale trattati con metformina dopo il fallimento della dieta da sola ha mostrato:

- nel gruppo di trattamento con metformina, una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicazione correlata con il diabete (29,8 eventi/1.000 pazienti-anno) *versus* la dieta da sola (43,3 eventi/1.000 pazienti-anno), $p=0,0023$, e *versus* i gruppi di trattamento combinati sulfonilurea e insulina in monoterapia (40,1 eventi/1.000 pazienti-anno), $p=0,0034$
- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi tipo di morte correlata con il diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 pazienti-anno, dieta da sola 12,7 eventi/1.000 pazienti-anno, $p=0,017$
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità totale: metformina 13,5 eventi/1.000 pazienti-anno *versus* la dieta da sola 20,6 eventi/1.000 pazienti-anno, ($p=0,011$), e *versus* i gruppi di trattamento combinati sulfonilurea e insulina in monoterapia 18,9 eventi/1.000 pazienti-anno ($p=0,021$)
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1.000 pazienti-anno, dieta da sola 18 eventi/1.000 pazienti-anno, ($p=0,01$).

TECOS è stato uno studio randomizzato in 14.671 pazienti nella popolazione iniziale da trattare (*intention-to-treat*) con valori di HbA_{1c} compresi tra $\geq 6,5$ e $8,0$ % e con malattia CV accertata trattati con sitagliptin (7.332) 100 mg al giorno (o 50 mg al giorno se il valore basale di eGFR era ≥ 30 e < 50 mL/min/1,73 m²) o placebo (7.339) aggiunti alla terapia solitamente utilizzata per il raggiungimento dei valori standard regionali per l'HbA_{1c} e per i fattori di rischio CV. I pazienti con eGFR < 30 mL/min/1,73 m² non dovevano essere arruolati nello studio. La popolazione dello studio comprendeva 2.004 pazienti di età ≥ 75 anni e 3.324 pazienti con compromissione renale (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²).

Nel corso dello studio, la differenza media stimata (SD) globale della HbA_{1c} tra i gruppi sitagliptin e placebo è stata di 0,29 % (0,01), IC al 95 % (-0,32, -0,27); $p < 0,001$.

L'endpoint primario cardiovascolare era un composito di prima insorgenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per angina instabile. Gli endpoint secondari cardiovascolari comprendevano la prima insorgenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale; prima insorgenza dei singoli componenti dell'endpoint primario composito; morte per qualunque causa; e ricoveri in ospedale per insufficienza cardiaca congestizia.

Dopo un *follow-up* mediano di tre anni, sitagliptin, quando aggiunto alla terapia solitamente utilizzata, non ha aumentato il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori o il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto alla terapia solitamente utilizzata senza sitagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 (Tabella 3).

Tabella 3: Tassi degli outcome cardiovascolari compositi e dei principali outcome secondari

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Rapporto di rischio (IC al 95 %)	Valore p [†]
	N (%)	Tasso d'incidenza per 100 pazienti-anno*	N (%)	Tasso d'incidenza per 100 pazienti-anno*		
Analisi nella popolazione iniziale da trattare (intention-to-treat)						
Numero di pazienti	7.332		7.339			
Endpoint primario composito (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per angina instabile)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Endpoint secondario composito (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Outcome secondario						
Morte cardiovascolare	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Tutti gli infarti miocardici (fatali e non-fatali)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Tutti gli ictus (fatali e non-fatali)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Ospedalizzazione per angina instabile	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Morte per qualunque causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Il tasso d'incidenza per 100 pazienti-anno è calcolato come $100 \times$ (numero totale di pazienti con ≥ 1 evento durante il periodo di esposizione eleggibile per il totale pazienti-anno di follow-up).

[†] Basato su un modello di Cox stratificato per regione. Per gli endpoint compositi, il valore p corrisponde ad un test di non-inferiorità volto a dimostrare che il rapporto di rischio è inferiore a 1,3. Per tutti gli altri endpoint, il valore p corrisponde ad un test di differenze nei rapporti di rischio.

[‡] L'analisi della ospedalizzazione per insufficienza cardiaca è stata aggiustata per la storia anamnestica di insufficienza cardiaca al basale.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Velmetia in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

La sicurezza e l'efficacia dell'aggiunta di sitagliptin alla metformina nei pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e 17 anni con diabete di tipo 2 e controllo glicemico inadeguato con o senza insulina sono state valutate in due studi della durata di 54 settimane. L'aggiunta di sitagliptin (somministrato

come sitagliptin + metformina o sitagliptin + metformina a rilascio prolungato (*extended release*, XR)) è stata confrontata con l'aggiunta di placebo alla metformina o metformina XR.

Sebbene nell'analisi aggregata di questi due studi, alla Settimana 20, sia stata dimostrata la superiorità della riduzione dell'HbA_{1c} per sitagliptin + metformina / sitagliptin + metformina XR rispetto a metformina, i risultati dei singoli studi sono stati inconsistenti. Inoltre, alla Settimana 54 non è stata osservata una maggiore efficacia per sitagliptin + metformina / sitagliptin + metformina XR rispetto a metformina. Pertanto, Velmetia non deve essere usato in pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e 17 anni a causa di efficacia insufficiente (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Velmetia

Uno studio di bioequivalenza condotto su persone sane ha dimostrato che le compresse di Velmetia (contenenti l'associazione sitagliptin/metformina cloridrato) sono bioequivalenti alla somministrazione concomitante di singole compresse di sitagliptin fosfato e metformina cloridrato.

Di seguito vengono riportate le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Velmetia.

Sitagliptin

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di una dose da 100 mg a soggetti sani, sitagliptin è stato assorbito rapidamente, con il picco di concentrazioni plasmatiche (T_{max} mediana) da 1 fino a 4 ore dalla somministrazione, l'AUC plasmatica media di sitagliptin è stata di 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{ora}$, la C_{max} è stata di 950 nM. La biodisponibilità assoluta di sitagliptin è pari circa all'87 %. Poiché la somministrazione concomitante di un pasto ad alto contenuto lipidico con sitagliptin non ha avuto effetti sulla farmacocinetica, sitagliptin può essere assunto indipendentemente dai pasti.

L'AUC plasmatica di sitagliptin è aumentata in modo dose-proporzionale. La dose-proporzionalità non è stata accertata per la C_{max} e per la C_{24h} (la C_{max} è aumentata in misura maggiore rispetto alla dose-proporzionalità e la C_{24h} è aumentata in misura minore rispetto alla dose-proporzionalità).

Distribuzione

Allo stato stazionario, il volume medio di distribuzione dopo una dose singola endovenosa di 100 mg di sitagliptin a soggetti sani è di circa 198 litri. La frazione di sitagliptin legata in modo reversibile alle proteine plasmatiche è bassa (38 %).

Biotrasformazione

Sitagliptin viene eliminato immutato principalmente per via urinaria, e il metabolismo rappresenta una via metabolica minore. Circa il 79 % di sitagliptin viene escreto immutato nelle urine.

Dopo una dose di [¹⁴C]sitagliptin per via orale, circa il 16 % della radioattività è stata escreta come metaboliti di sitagliptin. Sono state rinvenute tracce di 6 metaboliti di sitagliptin e non si prevede che essi contribuiscano all'attività DPP-4 inibitoria plasmatica di sitagliptin. Studi *in vitro* hanno indicato che l'enzima primariamente responsabile per il limitato metabolismo di sitagliptin è il CYP3A4, con un contributo del CYP2C8.

Dati *in vitro* hanno mostrato che sitagliptin non è un inibitore degli isoenzimi del CYP: CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6, e non è un induttore di CYP3A4 e CYP1A2.

Eliminazione

Dopo la somministrazione di una dose di [¹⁴C]sitagliptin per via orale a soggetti sani, circa il 100 % della radioattività somministrata è stata eliminata nelle feci (13 %) o nelle urine (87 %) entro una settimana dalla somministrazione. Il $t_{1/2}$ terminale apparente dopo una dose di 100 mg di sitagliptin per via orale è stato di circa 12,4 ore. Sitagliptin si accumula solo in minima parte con dosi multiple. La clearance renale è stata di circa 350 mL/min.

L'eliminazione di sitagliptin ha luogo *in primis* attraverso l'escrezione renale e implica una secrezione tubulare attiva. Sitagliptin è un substrato per il trasportatore anionico organico umano 3 (hOAT-3), che può essere implicato nell'eliminazione renale di sitagliptin. La rilevanza clinica di hOAT-3 nel trasporto di sitagliptin non è stata stabilita. Sitagliptin è anche un substrato della glicoproteina-P, che può anche essere implicata nel mediare l'eliminazione renale di sitagliptin. Tuttavia la ciclosporina, un inibitore della glicoproteina-P, non ha ridotto la clearance renale di sitagliptin. Sitagliptin non è un substrato per i trasportatori OCT2 o OAT1 o PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin non ha inibito il trasporto mediato da OAT3 (IC₅₀=160 µM) o glicoproteina-P (fino a 250 µM) a concentrazioni plasmatiche rilevanti dal punto di vista terapeutico. In uno studio clinico sitagliptin ha avuto un effetto limitato sulle concentrazioni della digossina plasmatica indicando che sitagliptin può essere un debole inibitore della glicoproteina-P.

Caratteristiche dei pazienti

La farmacocinetica di sitagliptin è stata generalmente simile in soggetti sani e in pazienti con diabete di tipo 2.

Compromissione renale

È stato condotto uno studio a dose singola in aperto per valutare la farmacocinetica di una dose ridotta di sitagliptin (50 mg) in pazienti con vari gradi di compromissione renale cronica rispetto a soggetti di controllo sani. Lo studio ha incluso pazienti con compromissione renale lieve, moderata e severa, e pazienti con ESRD in emodialisi. In aggiunta, gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di sitagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 e con compromissione renale lieve, moderata o severa (inclusa ESRD) sono stati valutati utilizzando l'analisi farmacocinetica di popolazione.

Rispetto a soggetti sani di controllo, l'AUC plasmatica di sitagliptin è aumentata di circa 1,2 volte e 1,6 volte rispettivamente in pazienti con compromissione renale lieve (GFR da ≥ 60 a < 90 mL/min) e in pazienti con compromissione renale moderata (GFR da ≥ 45 a < 60 mL/min). Poiché gli aumenti di tale entità non sono clinicamente rilevanti, non è necessario un adattamento del dosaggio in questi pazienti.

L'AUC plasmatica di sitagliptin è aumentata di circa 2 volte in pazienti con compromissione renale moderata (GFR da ≥ 30 a < 45 mL/min) e di circa 4 volte in pazienti con compromissione renale severa (GFR < 30 mL/min), inclusi pazienti con ESRD in emodialisi. Sitagliptin è stato rimosso in misura limitata dall'emodialisi (13,5 % nel corso di una seduta di emodialisi da 3 a 4 ore a cominciare da 4 ore post-dose).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun adattamento della dose di sitagliptin in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (punteggio di Child-Pugh ≤ 9). Non c'è esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica severa (punteggio di Child-Pugh > 9). Poiché tuttavia sitagliptin viene eliminato in primo luogo per via renale, non è previsto che la compromissione epatica severa influenzi la farmacocinetica di sitagliptin.

Anziani

Non è richiesto alcun adattamento della dose in base all'età. L'età non ha avuto un impatto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di sitagliptin in base ai dati di un'analisi di farmacocinetica di popolazione di Fase I e di Fase II. Negli anziani (da 65 a 80 anni) sono state osservate concentrazioni plasmatiche di sitagliptin superiori di circa il 19 % rispetto ai giovani.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di sitagliptin (dose singola di 50 mg, 100 mg o 200 mg) è stata studiata nei pazienti pediatrici (da 10 a 17 anni di età) con diabete di tipo 2. In questa popolazione, l'AUC di sitagliptin nel plasma, aggiustata per dose, è stata di circa il 18 % più bassa rispetto a quella di

pazienti adulti con diabete di tipo 2 per una dose di 100 mg. Non sono stati condotti studi con sitagliptin nei pazienti pediatrici di età inferiore a 10 anni.

Altre caratteristiche dei pazienti

Non è necessario alcun adattamento della dose in base a sesso, etnia, o indice di massa corporea (BMI). Queste caratteristiche non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di sitagliptin in base ai dati di un'analisi composita di farmacocinetica di Fase I e ai dati di un'analisi di farmacocinetica di popolazione di Fase I e di Fase II.

Metformina

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, il T_{max} è raggiunto in 2,5 ore. In soggetti sani la biodisponibilità assoluta di metformina 500 mg compresse è di circa il 50-60 %. Dopo una dose orale, la frazione non assorbita recuperata nelle feci è stata del 20-30 %.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile e incompleto. Si assume che la farmacocinetica dell'assorbimento di metformina è non lineare. Alle dosi usuali e agli usuali schemi posologici di metformina, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e sono generalmente inferiori a 1 $\mu\text{g/mL}$. In studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non hanno superato i 5 $\mu\text{g/mL}$, anche alle massime dosi.

Il cibo riduce l'entità dell'assorbimento di metformina e lo rallenta lievemente. Successivamente alla somministrazione di una dose da 850 mg è stata riscontrata riduzione del 40 % delle concentrazioni plasmatiche di picco, riduzione del 25 % della AUC e un prolungamento di 35 minuti del tempo della concentrazione plasmatica di picco. La rilevanza clinica di questa riduzione non è nota.

Distribuzione

Il legame proteico è trascurabile. La metformina si ripartisce negli eritrociti. Il picco ematico è più basso rispetto al picco plasmatico e si raggiunge approssimativamente nello stesso momento. I globuli rossi molto probabilmente rappresentano un compartimento secondario di distribuzione. Il volume medio di distribuzione oscillava tra 63 – 276 L.

Biotrasformazione

Metformina è escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La clearance renale di metformina è $> 400 \text{ mL/min}$, ciò indica che metformina è eliminata attraverso filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. In seguito ad una dose orale, l'emivita terminale di eliminazione apparente è di circa 6,5 ore. Quando vi è una alterazione della funzionalità renale, la clearance renale è ridotta in proporzione a quella della creatinina e quindi c'è un prolungamento dell'emivita, con conseguente aumento dei livelli plasmatici di metformina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Con Velmetia non sono stati effettuati studi sull'animale.

In studi di 16 settimane nei quali i cani sono stati trattati con metformina da sola o con una associazione di metformina e sitagliptin, non si è osservata tossicità aggiuntiva con la terapia di associazione. Il livello senza effetto (NOEL, no observed effect level) in questi studi è stato osservato ad esposizioni di sitagliptin di circa 6 volte l'esposizione nell'uomo e ad esposizioni di metformina di circa 2,5 volte l'esposizione nell'uomo.

I seguenti dati derivano da studi effettuati con sitagliptin o metformina separatamente.

Sitagliptin

Nei roditori a valori di esposizione sistemica uguali a 58 volte all'esposizione nell'uomo sono state osservate tossicità renale ed epatica, mentre il livello senza effetto è stato trovato a 19 volte l'esposizione nell'uomo. Nei ratti, a livelli di esposizione uguali a 67 volte l'esposizione clinica nell'uomo sono state osservate anomalie degli incisivi; il livello senza effetto per questo evento è stato di 58 volte in base ad uno studio di 14 settimane sui ratti. La rilevanza di questi dati per l'uomo non è nota. Nei cani a livelli di esposizione pari a circa 23 volte il livello di esposizione clinica sono stati osservati segni fisici transitori legati al trattamento alcuni dei quali suggeriscono tossicità neurale, quali respirazione a bocca aperta, salivazione, emesi bianca schiumosa, atassia, tremore, diminuzione dell'attività e/o postura curva. A dosi equivalenti a circa 23 volte il livello di esposizione sistemica nell'uomo, è stata inoltre osservata a livello istologico una degenerazione del muscolo scheletrico da molto lieve a lieve. Un livello senza effetto per questi eventi è stato trovato ad un'esposizione pari a 6 volte il livello di esposizione clinica.

Sitagliptin non ha dimostrato genotossicità negli studi preclinici. Sitagliptin non è stato carcinogenico nei topi. Nei ratti vi è stato un aumento dell'incidenza di adenomi e carcinomi epatici a livelli di esposizione sistemica pari a 58 volte l'esposizione nell'uomo. Poiché è stato mostrato che l'epatotossicità è correlata con l'induzione di neoplasie epatiche nel ratto, questo aumento dei tumori epatici nel ratto è probabilmente secondario alla tossicità epatica cronica che si verifica a queste dosi elevate.

A causa dell'ampio margine di sicurezza (19 volte a questo livello senza effetto), queste lesioni neoplastiche non sono considerate rilevanti rispetto alle circostanze di esposizione nell'uomo.

In ratti maschi e femmine trattati con sitagliptin prima e durante l'accoppiamento non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità correlati al trattamento.

In studi sullo sviluppo pre-/post-natale condotti su ratti sitagliptin non ha mostrato effetti avversi.

Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato un lieve aumento correlato al trattamento dell'incidenza di malformazioni delle coste fetali (coste assenti, ipoplasiche e ondulate) nella prole di ratti a livelli di esposizione sistemica superiori di 29 volte ai livelli di esposizione nell'uomo. In conigli a livelli di esposizione superiori a 29 volte i livelli di esposizione nell'uomo è stata osservata tossicità materna. A causa degli ampi margini di sicurezza, questi reperti non suggeriscono la presenza di rischi rilevanti per la riproduzione nell'uomo. Sitagliptin viene secreto in quantità apprezzabili nel latte di ratti durante l'allattamento (rapporto latte/plasma: 4:1).

Metformina

I dati preclinici relativi alla metformina non mostrano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali farmacologici di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

cellulosa microcristallina (E460)
povidone K29/32 (E1201)
sodio lauril solfato
sodio stearil fumarato

Rivestimento della compressa

polivinil alcol
macrogol 3350
talco (E553b)

titanio diossido (E171)
ferro ossido rosso (E172)
ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opachi (PVC/PE/PVDC e alluminio).

Confezioni da 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 compresse rivestite con film, confezioni multiple contenenti 196 (2 confezioni da 98) e 168 (2 confezioni da 84) compresse rivestite con film.

Confezione da 50 x 1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Velmetia 50 mg/850 mg compresse rivestite con film

EU/1/08/456/001
EU/1/08/456/002
EU/1/08/456/003
EU/1/08/456/004
EU/1/08/456/005
EU/1/08/456/006
EU/1/08/456/007
EU/1/08/456/015
EU/1/08/456/017
EU/1/08/456/019
EU/1/08/456/020

Velmetia 50 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

EU/1/08/456/008

EU/1/08/456/009
EU/1/08/456/010
EU/1/08/456/011
EU/1/08/456/012
EU/1/08/456/013
EU/1/08/456/014
EU/1/08/456/016
EU/1/08/456/018
EU/1/08/456/021
EU/1/08/456/022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 luglio 2008

Data del rinnovo più recente: 13 marzo 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).