|  |  |
| --- | --- |
| Sitagliptine/metformine  | **EFFETS INDÉSIRABLES**  |

Aucun essai thérapeutique n'a été mené avec Sitagliptine/metformine comprimés, mais la bioéquivalence de Sitagliptine/metformine avec la sitagliptine et la metformine coadministrées a été démontrée (cf Pharmacocinétique).
Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (13,8 %) et à l'insuline (10,9 %).

***Sitagliptine et metformine :***

*Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau :*

Les effets indésirables sont répertoriés ci-après selon les termes MedDRA, par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue (tableau 1). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (>= 1/10) ; fréquent (>= 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (>= 1/1000, < 1/100) ; rare (>= 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

|  |
| --- |
| Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables dans les études cliniques versus placebo et depuis la commercialisation  |
| Effets indésirables  | Fréquence des effets indésirables par traitement  |
| sitagliptine + metformine  | sitagliptine + metformine et sulfamide hypoglycémiant  | sitagliptine + metformine et agoniste des récepteurs PPARgamma (pioglitazone)  | sitagliptine + metformine et insuline  |
| Moment de l'analyse  | Semaine 24  | Semaine 24  | Semaine 26  | Semaine 24  |
| *Affections du système immunitaire :*  |
| Réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques(1) (2)  | Fréquence indéterminée  |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition :*  |
| Hypoglycémie(2)  | Fréquent  | Très fréquent  | Fréquent  | Très fréquent  |
| *Affections du système nerveux :*  |
| Céphalées  |        |        |    | Peu fréquent  |
| Somnolence  | Peu fréquent  |        |        |        |
| *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :*  |
| Maladie interstitielle pulmonaire(1)  | Fréquence indéterminée  |
| *Affections gastro-intestinales :*  |
| Diarrhée  | Peu fréquent  |        |    |        |
| Nausées  | Fréquent  |        |        |        |
| Flatulence  | Fréquent  |        |        |        |
| Constipation  | Peu fréquent  | Fréquent  |        |        |
| Douleur abdominale haute  | Peu fréquent  |        |        |        |
| Vomissements  | Fréquent  | Fréquence indéterminée(1)  | Fréquence indéterminée(1)  | Fréquence indéterminée(1)  |
| Bouche sèche  |        |        |        | Peu fréquent  |
| Pancréatite aiguë(1) (2)  | Fréquence indéterminée  |
| Pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale(1) (2)  | Fréquence indéterminée  |
| *Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :*  |
| Angio-oedème(1) (2)  | Fréquence indéterminée  |
| Éruption cutanée(1) (2)  | Fréquence indéterminée  |
| Urticaire(1) (2)  | Fréquence indéterminée  |
| Vascularite cutanée(1) (2)  | Fréquence indéterminée  |
| Lésions cutanées exfoliatives, y compris syndrome de Stevens-Johnson(1) (2)  | Fréquence indéterminée  |
| *Affections musculosquelettiques et systémiques :*  |
| Arthralgie(1)  | Fréquence indéterminée  |
| Myalgie(1)  | Fréquence indéterminée  |
| Douleur des extrémités(1)  | Fréquence indéterminée  |
| Douleur dorsale(1)  | Fréquence indéterminée  |
| *Affections du rein et des voies urinaires :*  |
| Altération de la fonction rénale(1)  | Fréquence indéterminée  |
| Insuffisance rénale aiguë(1)  | Fréquence indéterminée  |
| *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*  |
| OEdème périphérique  |        |        | Fréquent  |        |
| *Investigations :*  |
| Baisse de la glycémie  | Peu fréquent  |        |        |        |

(1)  Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.

(2)  Cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

***Autres informations sur chacune des substances actives de l'association fixe :***

*Sitagliptine :*

Dans des études en monothérapie, réalisées avec 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, versus placebo, les effets indésirables ont été les céphalées, l'hypoglycémie, la constipation et les étourdissements.

Parmi ces patients, des effets indésirables ont été rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament chez au moins 5 % des patients. Ils comprenaient des infections des voies respiratoires supérieures et des rhinopharyngites. De plus, des cas d'arthrose et de douleur des extrémités ont été rapportés comme peu fréquents (avec une incidence supérieure de plus de 0,5 % chez les patients traités par sitagliptine par rapport au groupe contrôle).

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

*Metformine :*

Le tableau 2 présente les effets indésirables par classe d'organe et fréquence. Les catégories de fréquence sont basées sur les informations figurant dans le Résumé des caractéristiques du produit de la metformine disponible dans l'Union européenne.

|  |
| --- |
| Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables de la metformine à partir des données des études cliniques et de la pharmacovigilance  |
| Effets indésirables  | Fréquence  |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition :*  |        |
| - Acidose lactique | Très rare  |
| - Carence en vitamine B12\* | Très rare  |
| *Affections du système nerveux :*  |        |
| - Goût métallique | Fréquent  |
| *Affections gastro-intestinales :*  |        |
| - Symptômes gastro-intestinaux\*\* | Très fréquent  |
| *Affections hépatobiliaires :*  |        |
| - Troubles de la fonction hépatique, hépatite | Très rare  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*  |        |
| - Urticaire, érythème, prurit | Très rare  |

\*  Le traitement au long cours par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 qui peut, dans de très rares cas, entraîner un déficit en vitamine B12 cliniquement significatif (anémie mégaloblastique par exemple).

\*\*  Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent le plus souvent en début de traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas.