PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži sitagliptinklorid hidrat u količini koja odgovara 50 mg sitagliptina i 850 mg metforminklorida.

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži sitagliptinklorid hidrat u količini koja odgovara 50 mg sitagliptina i 1000 mg metforminklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

Ružičasta bikonveksna tableta u obliku kapsule s ukošenim rubom, s utisnutom oznakom „M“ s jedne strane i „SM5“ s druge strane tablete. Veličina: približno 20 mm x 10 mm.

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Bikonveksna tableta boje breskve do smeđe boje u obliku kapsule s ukošenim rubom, s utisnutom oznakom „M“ s jedne strane i „SM7“ s druge strane tablete. Veličina: približno 21 mm x 10 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

U odraslih bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2:

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan je indiciran kao dopuna dijeti i tjelovježbi za poboljšanje regulacije glikemije u bolesnika u kojih ista nije odgovarajuće regulirana primjenom najviše podnošljive doze samo metformina ili u onih koji se već liječe kombinacijom sitagliptina i metformina.

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan je indiciran u kombinaciji sa sulfonilurejom (tj. kao dio trojne kombinirane terapije) kao dopuna dijeti i tjelovježbi u bolesnika koji nisu odgovarajuće regulirani primjenom najviše podnošljive doze metformina i sulfonilureje.

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan je indiciran kao dio trojne kombinirane terapije s agonistom receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma,* PPARγ) (tj. tiazolidindionom) kao dopuna dijeti i tjelovježbi u bolesnika koji nisu odgovarajuće regulirani primjenom najviše podnošljive doze metformina i agonista PPARγ.

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan je također indiciran kao dodatak inzulinu (tj. kao dio trojne kombinirane terapije), a kao dopuna dijeti i tjelovježbi, za poboljšanje regulacije glikemije u bolesnika u kojih stabilna doza inzulina i samo metformin ne omogućavaju odgovarajuću regulaciju glikemije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu antihiperglikemijske terapije sitagliptinom/metforminkloridom treba prilagoditi svakom pojedinom bolesniku prema postojećem režimu, učinkovitosti i podnošljivosti, ne prelazeći pritom najvišu preporučenu dnevnu dozu sitagliptina od 100 mg.

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega (GFR ≥ 90 ml/min)
Za bolesnike u kojih glikemija nije odgovarajuće regulirana monoterapijom najvišom podnošljivom dozom metformina

U bolesnika koji nisu odgovarajuće regulirani samo metforminom, uobičajena početna doza mora biti 50 mg sitagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) plus dosadašnja doza metformina.

Za bolesnike koji se prebacuju s istodobne primjene sitagliptina i metformina

Za bolesnike koji se prebacuju s istodobne primjene sitagliptina i metformina, liječenje sitagliptinom/metforminkloridom mora započeti dosadašnjim dozama sitagliptina i metformina.

Za bolesnike u kojih glikemija nije odgovarajuće regulirana dvojnom kombiniranom terapijom s najvišom podnošljivom dozom metformina i sulfonilureje

Doza mora biti 50 mg sitagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj. Kad se sitagliptin/metforminklorid primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom, možda će biti potrebno sniziti dozu sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od razvoja hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Za bolesnike u kojih glikemija nije odgovarajuće regulirana dvojnom kombiniranom terapijom najvišom podnošljivim dozom metformina i agonista PPARγ

Doza mora biti 50 mg sitagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj.

Za bolesnike u kojih glikemija nije odgovarajuće regulirana dvojnom kombiniranom terapijom s inzulinom i najvišom podnošljivom dozom metformina

Doza mora biti 50 mg sitagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj. Kad se sitagliptin/metforminklorid primjenjuje u kombinaciji s inzulinom, možda će biti potrebno sniziti dozu inzulina kako bi se smanjio rizik od razvoja hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Za različite doze metformina, sitagliptin/metforminklorid je dostupan u jačinama od 50 mg sitagliptina i 850 mg metforminklorida ili 1000 mg metforminklorida.

Svi bolesnici moraju se i dalje pridržavati preporučene dijete s odgovarajućom raspodjelom unosa ugljikohidrata tijekom dana.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije [engl. *glomerular filtration rate*, GFR] ≥ 60 ml/min). GFR treba procijeniti

prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

Maksimalnu dnevnu dozu metformina treba po mogućnosti podijeliti u 2-3 dnevne doze. Čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4) potrebno je provjeriti prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina u bolesnika s GFR < 60 ml/min.

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina sitagliptina/metforminklorida, potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

GFR ml/min	Metformin	Sitagliptin
60-89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Maksimalna dnevna doza je 100 mg.
45-59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Maksimalna dnevna doza je 100 mg.
30-44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Maksimalna dnevna doza je 50 mg.
< 30	Metformin je kontraindiciran.	Maksimalna dnevna doza je 25 mg.

Oštećenje funkcije jetre
Sitagliptin/metforminklorid se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe
Budući da se metformin i sitagliptin izlučuju putem bubrega, s povećanjem životne dobi sitagliptin/metforminklorid treba primjenjivati uz oprez. Potrebno je pratiti funkciju bubrega radi sprječavanja laktacidoze povezane s metforminom, pogotovo u starijih osoba (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija
Sitagliptin/metforminklorid se zbog nedostatne djelotvornosti ne smije primjenjivati u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2. Sitagliptin/metforminklorid se nije ispitivao u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan se mora uzimati dvaput na dan s hranom kako bi se smanjile gastrointestinalne nuspojave povezane s metforminom.

4.3 Kontraindikacije

Sitagliptin/metforminklorid je kontraindiciran u bolesnika:

- preosjetljivih na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)
- s bilo kojom vrstom akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza)
- s dijabetičkom pretkomom
- s teškim zatajenjem bubrega (GFR< 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4)
- s akutnim stanjima koja mogu utjecati na funkciju bubrega kao što su:

  - dehidracija,
  - teška infekcija,
  - šok,
  - intravaskularna primjena kontrastnog sredstva koje sadrži jod (vidjeti dio 4.4)
- s akutnom ili kroničnom bolešću koja može izazvati hipoksiju tkiva kao što su:
  - zatajenje srca ili pluća,
  - nedavni infarkt miokarda,
  - šok
- s oštećenjem funkcije jetre
- s akutnim trovanjem alkoholom, alkoholizmom
- koji doje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Sitagliptin/metforminklorid se ne smije primjenjivati u bolesnika s dijabetesom tipa 1 ili za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Akutni pankreatitis

Primjena inhibitora DPP-4 povezuje se s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba informirati o karakterističnom simptomu akutnog pankreatitisa: perzistirajućoj jakoj boli u abdomenu. Nakon obustave sitagliptina opaženo je povlačenje pankreatitisa (sa ili bez potpornog liječenja), no prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragijskog pankreatitisa i/ili smrti. Posumnja li se na pankreatitis, mora se prekinuti primjena sitagliptina/metforminklorida i drugih lijekova za koje se sumnja da bi ga mogli izazvati; potvrdi li se akutni pankreatitis, liječenje sitagliptinom/metforminkloridom ne smije se ponovno započeti. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Laktacidoza

Laktacidoza, rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teško povraćanje ili proljev, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (< 7,35), povišene razine laktata u plazmi (> 5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Bolesnici s potvrđenom ili suspektnom mitohondrijskom bolešću

U bolesnika s potvrđenom mitohondrijskom bolešću kao što su sindrom mitohondrijske encefalopatije, laktacidoze i epizoda sličnih moždanom udaru (engl. *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes,* MELAS) i šećerna bolest i gluhoća naslijeđeni od majke (engl.

Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD), metformin se ne preporučuje zbog rizika od egzacerbacije laktacidoze i neuroloških komplikacija koje mogu dovesti do pogoršanja bolesti.

U slučaju znakova i simptoma koji upućuju na sindrom MELAS ili MIDD nakon uzimanja metformina, liječenje metforminom mora se odmah prekinuti i provesti hitna dijagnostička obrada.

Funkcija bubrega

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovito nakon toga (vidjeti dio 4.2). Sitagliptin/metforminklorid je kontraindiciran u bolesnika s GFR < 30 ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega (vidjeti dio 4.3).

Hipoglikemija

Bolesnici koji sitagliptin/metforminklorid primaju u kombinaciji sa sulfonilurejom ili s inzulinom mogu biti izloženi riziku od razvoja hipoglikemije. Stoga može biti neophodno sniziti dozu sulfonilureje ili inzulina.

Reakcije preosjetljivosti

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti u bolesnika liječenih sitagliptinom. Te reakcije uključuju anafilaksiju, angioedem i eksfolijativna stanja kože, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom. Ove su reakcije nastupile unutar prva 3 mjeseca nakon početka liječenja sitagliptinom, a u nekim slučajevima prijavljene su nakon prve doze. Pri sumnji na reakciju preosjetljivosti treba prekinuti liječenje sitagliptinom/metforminkloridom, procijeniti koji su drugi mogući uzroci te započeti liječenje dijabetesa drugim lijekovima (vidjeti dio 4.8).

Bulozni pemfigoid

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je bulozni pemfigoid u bolesnika koji uzimaju inhibitore DPP-4, uključujući sitagliptin. Pri sumnji na bulozni pemfigoid treba prekinuti liječenje sitagliptinom/metforminkloridom.

Kirurški zahvat

Primjena sitagliptina/metforminklorida mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Primjena jodiranog kontrastnog sredstva

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu sitagliptina/metforminklorida treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Promjena u kliničkom statusu bolesnika s prethodno reguliranim dijabetesom tipa 2

Ako se razviju laboratorijski nalazi koji odstupaju od normalnih vrijednosti ili klinička bolest (posebno nejasna i loše definirana bolest) u bolesnika s prethodno dobro reguliranim dijabetesom tipa 2 sitagliptin/metforminkloridom, treba odmah potražiti znakove ketoacidoze ili laktacidoze. Procjena treba uključivati određivanje elektrolita i ketona u serumu, glukoze u krvi te, ako je indicirano, razine pH krvi, laktata, piruvata i metformina. Ako se dogodi acidoza bilo kojeg oblika, mora se odmah prekinuti primjena lijeka i započeti s drugim odgovarajućim korektivnim mjerama.

Nedostatak vitamina B12

Metformin može sniziti razine vitamina B12 u serumu. Rizik od nastanka niskih razina vitamina B12 povećava se s povećanjem doze metformina, trajanjem liječenja i/ili u bolesnika s čimbenicima rizika za koje je poznato da uzrokuju nedostatak vitamina B12. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B12 (kao kod anemije ili neuropatije), potrebno je pratiti razine vitamina B12 u serumu. Periodično praćenje vitamina B12 moglo bi biti potrebno u bolesnika s čimbenicima rizika za nedostatak vitamina B12. Potrebno je nastaviti terapiju metforminom sve dok se podnosi i nije kontraindicirana te dok se pazi da se nedostatak vitamina B12 odgovarajuće korigira, u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama.

Pomoćna(e) tvar(i)

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno uzimanje višekratnih doza sitagliptina (50 mg dvaput na dan) i metformina (1000 mg dvaput na dan) u bolesnika s dijabetesom tipa 2, nisu značajno utjecali na farmakokinetiku sitagliptina ni metformina.

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja interakcija drugih lijekova sa sitagliptinom/metforminkloridom; međutim, takva su ispitivanja provedena s djelatnim tvarima, sitagliptinom i metforminom, pojedinačno.

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Alkohol
Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Jodirana kontrastna sredstva
Primjena sitagliptina/metforminklorida se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Kombinacije čija primjena zahtjeva mjere opreza

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAIL-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega

Istodobna primjena lijekova koji ometaju zajedničke tubularne transportne sustave u bubrezima koji sudjeluju u eliminaciji metformina putem bubrega (npr., inhibitori transportera organskih kationa-2 [engl. *organic cationic transporter-2*, OCT2] / transportera za ekstruziju više lijekova i toksina [engl. *multidrug and toxin extrusion,* MATE] kao što su ranolazin, vandetanib, dolutegravir i cimetidin) može povećati sistemsku izloženost metforminu i rizik od laktacidoze. Razmotrite koristi i rizike istodobne primjene. Kad se takvi lijekovi primjenjuju istodobno, potrebno je razmotriti pažljivo praćenje glikemijske kontrole, prilagodbu doze unutar preporučenog raspona doziranja i promjene u liječenju dijabetesa.

Glukokortikoidi (dani sistemskim i lokalnim putem), beta-2 agonisti i diuretici sami po sebi imaju hiperglikemijsku aktivnost. O tome treba informirati bolesnika i češće pratiti glukozu u krvi, a osobito na početku liječenja ovim lijekovima. Ako je potrebno, dozu antihiperglikemijskih lijekova treba prilagoditi tijekom terapije s drugim lijekovima ili nakon prekida liječenja.

ACE-inhibitori mogu sniziti razine glukoze u krvi. Ako je potrebno, dozu antihiperglikemijskih lijekova treba prilagoditi tijekom terapije drugim lijekovima ili nakon prekida liječenja.

Učinci drugih lijekova na sitagliptin

In vitro i klinički podaci opisani niže ukazuju na nizak rizik od klinički značajnih interakcija nakon istodobne primjene s drugim lijekovima.

Istraživanja *in vitro* ukazuju na to da je za ograničeni metabolizam sitagliptina primarno odgovoran enzim CYP3A4, a pridonosi mu i CYP2C8. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, metabolizam, uključujući onaj putem CYP3A4, ima tek manju ulogu u klirensu sitagliptina. Metabolizam može igrati značajniju ulogu u eliminaciji sitagliptina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnoj fazi bubrežne bolesti. Stoga je moguće da potentni inhibitori CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromicin) mogu promijeniti farmakokinetiku sitagliptina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnom fazom bubrežne bolesti. Učinci potentnih inhibitora CYP3A4 u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nisu procijenjeni u kliničkom ispitivanju.

Istraživanja transporta *in vitro* pokazala su da je sitagliptin supstrat p-glikoproteina i organskog anionskog transportera- 3 (OAT3). Probenecid je inhibirao transport sitagliptina *in vitro* posredovan OAT3, premda se rizik od klinički značajnih interakcija smatra malim. Nije ispitana istodobna primjena sitagliptina s inhibitorima OAT3 *in vivo*.

Ciklosporin: Provedeno je ispitivanje učinka ciklosporina, potentnog inhibitora p-glikoproteina, na farmakokinetiku sitagliptina. Pri istodobnoj primjeni jedne oralne doze sitagliptina od 100 mg i jedne oralne doze ciklosporina od 600 mg AUC sitagliptina povećao se za oko 29 %, a C_{max} za oko 68 %. Ove promjene u farmakokinetici sitagliptina ne smatraju se klinički značajnima. Bubrežni klirens sitagliptina nije značajno promijenjen. Stoga se ne očekuju značajne interakcije s drugim inhibitorima p-glikoproteina.

Učinci sitagliptina na druge lijekove

Digoksin: Sitagliptin je imao malen učinak na koncentracije digoksina u plazmi. Nakon istodobne primjene digoksina u dozi od 0,25 mg i sitagliptina u dozi od 100 mg na dan u trajanju od 10 dana, AUC digoksina u plazmi porastao je u prosjeku za 11 %, a C_{max} u plazmi za prosječno 18 %. Ne preporučuje se prilagodba doze digoksina. Ipak, bolesnike s rizikom od toksičnosti digoksina treba pratiti kada se sitagliptin i digoksin primjenjuju istodobno.

Podaci iz *in vitro* istraživanja ukazuju na to da sitagliptin ne inhibira niti inducira izoenzime CYP450. U kliničkim ispitivanjima sitagliptin nije značajno promijenio farmakokinetiku metformina, gliburida, simvastatina, roziglitazona, varfarina ili oralnih kontraceptiva, pružajući *in vivo* dokaz o niskoj sklonosti za uzrokovanje interakcija sa supstratima CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i organskog kationskog transportera (OCT). Sitagliptin može biti blagi inhibitor p-glikoproteina *in vivo*.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni sitagliptina u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost sitagliptina pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3).

Ograničena količina podataka ukazuje na to da primjena metformina u trudnica nije povezana s povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija. Istraživanja na životinjama s metforminom nisu pokazala štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija i fetusa, porod i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Sitagliptin/metforminklorid se ne smije uzimati tijekom trudnoće. Ako bolesnica želi zatrudnjeti ili zatrudni, treba prekinuti liječenje i bolesnicu čim prije prebaciti na liječenje inzulinom.

Dojenje

Nisu provedena istraživanja kombinacije djelatnih tvari ovog lijeka na životinjama u laktaciji. Istraživanja provedena s djelatnim tvarima zasebno pokazala su da se oboje, sitagliptin i metformin, izlučuju u mlijeko štakorica u laktaciji. Metformin se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Nije poznato izlučuje li se sitagliptin u majčino mlijeko. Stoga dojilje ne smiju uzimati sitagliptin/metforminklorid (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Podaci iz istraživanja na životinjama ne pokazuju da liječenje sitagliptinom ima učinak na plodnost mužjaka ni ženki. Nema podataka u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sitagliptin/metforminklorid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, kod upravljanja vozilima ili rada sa strojevima treba uzeti u obzir da su pri primjeni sitagliptina prijavljene omaglica i somnolencija.

Bolesnike također treba upozoriti da postoji rizik od razvoja hipoglikemije kad se sitagliptin/metforminklorid uzima u kombinaciji sa sulfonilurejom ili s inzulinom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nisu provedena terapijska klinička ispitivanja s tabletama sitagliptina/metforminklorida, međutim, pokazana je bioekvivalencija sitagliptina/metforminklorida i istodobne primjene kombinacije sitagliptina i metformina (vidjeti dio 5.2). Prijavljene su ozbiljne nuspojave uključujući pankreatitis i reakcije preosjetljivosti. Hipoglikemija je prijavljena u kombinaciji sa sulfonilurejom (13,8 %) i inzulinom (10,9 %).

Tablični popis nuspojava

Sitagliptin i metformin
Nuspojave su u nastavku navedene prema MedDRA preferiranom pojmu i razvrstane po klasifikaciji organskih sustava i ukupnoj učestalosti (Tablica 1). Učestalosti su definirane kao: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Učestalost nuspojava utvrđenih iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja samih sitagliptina i metformina i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojava	**Učestalost nuspojave**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Trombocitopenija	rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	
reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke odgovore[*,†]	nepoznata učestalost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
hipoglikemija[†]	često
snižene razine/nedostatak vitamina B12[†]	često

Nuspojava	Učestalost nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	
Somnolencija	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
intersticijska bolest pluća*	nepoznata učestalost
Poremećaji probavnog sustava	
Proljev	manje često
Mučnina	često
Flatulencija	često
Konstipacija	manje često
bol u gornjem dijelu abdomena	manje često
Povraćanje	često
akutni pankreatitis*,†,‡	nepoznata učestalost
hemoragijski i nekrotizirajući pankreatitis sa ili bez smrtnog ishoda*,†	nepoznata učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
pruritus*	manje često
angioedem*,†	nepoznata učestalost
osip*,†	nepoznata učestalost
urtikarija*,†	nepoznata učestalost
kožni vaskulitis*,†	nepoznata učestalost
eksfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom*,†	nepoznata učestalost
bulozni pemfigoid*	nepoznata učestalost
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
artralgija*	nepoznata učestalost
mialgija*	nepoznata učestalost
bol u ekstremitetima*	nepoznata učestalost
bol u leđima*	nepoznata učestalost
artropatija*	nepoznata učestalost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
poremećaj funkcije bubrega*	nepoznata učestalost
akutno zatajenje bubrega*	nepoznata učestalost

*Nuspojave su utvrđene praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet.
†Vidjeti dio 4.4.
‡ Vidjeti odlomak *"Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti TECOS"* u nastavku.

Opis odabranih nuspojava

Neke nuspojave su primijećene češće u ispitivanjima kombinirane primjene sitagliptina i metformina s drugim lijekovima za liječenje dijabetesa nego u ispitivanjima sitagliptina i metformina samih.To je uključivalo hipoglikemiju (učestalost vrlo česta sa sulfonilurejom ili inzulinom), konstipaciju (česta sa sulfonilurejom), periferni edem (česta s pioglitazonom) te glavobolju i suha usta (manje česta s inzulinom).

Sitagliptin
U monoterapijskim ispitivanjima sitagliptina u dozi od 100 mg jedanput na dan u odnosu na placebo, prijavljene nuspojave bile su: glavobolja, hipoglikemija, konstipacija i omaglica.

Nuspojave prijavljene u najmanje 5 % tih bolesnika, bez obzira jesu li povezane s primjenom lijeka ili ne, uključivale su infekciju gornjeg respiratornog trakta i nazofaringitis. Dodatno, prijavljeni su i osteoartritis te bol u ekstremitetima, uz kategoriju učestalosti manje često (učestalost u bolesnika liječenih sitagliptinom bila je > 0,5 % veća nego u kontrolnoj skupini).

Metformin
Gastrointestinalni simptomi bili su prijavljeni vrlo često u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja u promet metformina. Gastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja, proljeva, bolova u abdomenu i gubitka apetita najčešće se javljaju tijekom početka terapije i u većini se slučajeva spontano sami povuku. Dodatne nuspojave povezane s metforminom uključuju metalni okus (često), laktacidozu, poremećaj funkcije jetre, hepatitis, urtikariju, eritem i svrbež (vrlo rijetko). Kategorije učestalosti temelje se na podacima dostupnima iz Sažetka opisa svojstava lijeka za metformin dostupan na tržištu Europske unije.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima sitagliptina/metforminklorida u pedijatrijskih bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 u dobi od 10 do 17 godina profil nuspojava načelno je bio usporediv s onim opaženim u odraslih. U pedijatrijskih je bolesnika liječenje sitagliptinom bilo povezano s povećanim rizikom od hipoglikemije, neovisno o tome jesu li primali inzulin kao osnovnu terapiju ili ne.

Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti TECOS
Ispitivanje procjene kardiovaskularnog ishoda kod primjene sitagliptina (engl. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) uključivalo je 7332 bolesnika liječena sitagliptinom u dozi od 100 mg na dan (ili 50 mg na dan ako je početni eGFR bio ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m2) i 7339 bolesnika koji su primali placebo u populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje. Obje su terapije bile dodatak standardnom liječenju usmjerenom na regionalne standardne vrijednosti HbA1c i faktore kardiovaskularnog (KV) rizika. Ukupna incidencija ozbiljnih nuspojava u bolesnika liječenih sitagliptinom bila je slična onoj u bolesnika koji su primali placebo.

U populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje, incidencija teške hipoglikemije među bolesnicima koji su na početku ispitivanja primjenjivali inzulin i/ili sulfonilureju iznosila je 2,7 % u bolesnika liječenih sitagliptinom te 2,5 % u onih koji su primali placebo; incidencija teške hipoglikemije među bolesnicima koji nisu primjenjivali inzulin i/ili sulfonilureju na početku ispitivanja iznosila je 1,0 % u bolesnika liječenih sitagliptinom te 0,7 % u onih koji su primali placebo. Incidencija neovisno potvrđenih događaja pankreatitisa iznosila je 0,3 % u bolesnika liječenih sitagliptinom i 0,2 % u onih koji su primali placebo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima zdravim ispitanicima davane su jednokratne doze do najviše 800 mg sitagliptina. U jednom ispitivanju pri dozi od 800 mg sitagliptina opaženo je minimalno produljenje QTc-intervala koje se ne smatra klinički značajnim. Nema iskustava s dozama višim od 800 mg u kliničkim ispitivanjima. U ispitivanjima višekratnih doza faze I nisu zamijećene o dozi ovisne klinički značajne nuspojave sitagliptina s dozama do najviše 600 mg na dan tijekom najdulje 10 dana i u dozi od 400 mg na dan tijekom najdulje 28 dana.

Predoziranje velikim dozama metformina (ili već postojeći rizik od razvoja laktacidoze) može dovesti do laktacidoze koja zahtijeva hitnu bolničku medicinsku intervenciju. Najdjelotvorniji način uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

U kliničkim je ispitivanjima hemodijalizom u trajanju od 3-4 sata uklonjeno oko 13,5 % doze lijeka. Ako je to klinički opravdano, može se razmotriti produljenje hemodijalize. Nije poznato može li se sitagliptin ukloniti peritonealnom dijalizom.

U slučaju predoziranja, treba primijeniti uobičajene potporne mjere, npr. ukloniti neapsorbirani materijal iz gastrointestinalnog trakta, uvesti kliničko praćenje (uključujući i EKG) i po potrebi započeti potpornu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, kombinacije oralnih lijekova za sniženje glukoze u krvi, ATK oznaka: A10BD07

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan sadrži kombinaciju dva antihiperglikemijska lijeka s komplementarnim mehanizmima djelovanja koji poboljšavaju regulaciju glikemije u bolesnika s dijabetesom tipa 2: sitagliptin, inhibitor dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), i metforminklorid, lijek iz skupine bigvanida.

Sitagliptin

Mehanizam djelovanja
Sitagliptin je potentan i vrlo selektivan oralni inhibitor enzima dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), namijenjen liječenju dijabetesa tipa 2. Inhibitori DPP-4 pripadaju skupini lijekova koji pojačavaju djelovanje inkretina. Inhibicijom DPP-4 enzima, sitagliptin povisuje razine dvaju poznatih aktivnih inkretinskih hormona, peptida-1 nalik glukagonu (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) i inzulinotropnog polipeptida ovisnog o glukozi (engl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, GIP). Inkretini su dio endogenog sustava koji sudjeluje u fiziološkoj regulaciji homeostaze glukoze. Kad su koncentracije glukoze u krvi normalne ili povišene, GLP-1 i GIP povećavaju sintezu inzulina i njegovo otpuštanje iz beta stanica gušterače. GLP-1 snižava i lučenje glukagona iz alfa stanica gušterače, što dovodi do smanjene proizvodnje glukoze u jetri. Kada su razine glukoze u krvi niske, otpuštanje inzulina nije pojačano i sekrecija glukagona nije suprimirana. Sitagliptin je potentan i visoko selektivan inhibitor enzima DPP-4 te pri terapijskim koncentracijama ne inhibira njemu vrlo srodne enzime DPP-8 ili DPP-9. Po svojoj kemijskoj strukturi i farmakološkom djelovanju, sitagliptin se razlikuje od analoga GLP-1, inzulina, sulfonilureja ili meglitinida, bigvanida, agonista receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama (PPARγ), inhibitora alfa-glukozidaze i analoga amilina.

U dvodnevnom ispitivanju u zdravih ispitanika, sitagliptin sam povisio je koncentraciju aktivnog GLP-1 dok je metformin sam povisio koncentraciju i aktivnog i ukupnog GLP-1 do sličnog opsega. Istodobna primjena sitagliptina i metformina imala je dodani učinak na koncentracije aktivnog GLP-1. Sitagliptin je, ali ne i metformin, povisio koncentraciju aktivnog GIP-a.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Ukupno gledajući, sitagliptin je poboljšao regulaciju glikemije u odraslih bolesnika s dijabetesom tipa 2 kada se uzimao kao monoterapija ili u kombiniranom liječenju.

U kliničkim je ispitivanjima sitagliptin, kao monoterapija, poboljšao regulaciju glikemije sa značajnim sniženjima hemoglobina A1c (HbA1c) te glukoze natašte i nakon obroka. Sniženje glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG) opaženo je pri prvoj vremenskoj točki mjerenja, tj. nakon 3 tjedna. Opažena incidencija hipoglikemije u bolesnika liječenih sitagliptinom bila je slična onoj u skupini koja je primala placebo. Terapija sitagliptinom nije dovela do porasta tjelesne težine u odnosu na početnu. Opažena su poboljšanja zamjenskih markera funkcije beta stanica, uključujući procjenu modela homeostaze beta (engl. *Homeostasis Model Assessment-ß*, HOMA-ß), omjer proinzulina i inzulina te mjera odgovora beta stanica na temelju testa podnošljivosti često uzorkovanih obroka.

Ispitivanja sitagliptina u kombinaciji s metforminom

U 24-tjednom placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju procjene djelotvornosti i sigurnosti dodavanja sitagliptina u dozi od 100 mg jedanput na dan postojećem liječenju metforminom, sitagliptin je značajno poboljšao glikemijske parametre u usporedbi s placebom. Promjena tjelesne težine u odnosu na početnu bila je slična u bolesnika liječenih sitagliptinom i onih koji su primali placebo. U ovom ispitivanju prijavljena je slična incidencija hipoglikemije u bolesnika liječenih sitagliptinom odnosno placebom.

U 24-tjednom placebom kontroliranom faktorijalnom ispitivanju početne terapije, sitagliptin u dozi od 50 mg dvaput na dan u kombinaciji s metforminom (500 mg ili 1000 mg dvaput na dan) doveo je do značajnih poboljšanja glikemijskih parametara u usporedbi s monoterapijom svakim od tih lijekova. Smanjenje tjelesne težine u skupini koja je uzimala kombinaciju sitagliptina i metformina bilo je slično onomu opaženom u skupini koja je uzimala samo metformin ili placebo; u bolesnika samo na sitagliptinu nije bilo promjene u odnosu na početne vrijednosti. Incidencija hipoglikemije bila je slična u svim liječenim skupinama.

Ispitivanje sitagliptina u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom

U 24-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju cilj je bio ocijeniti djelotvornost i sigurnost sitagliptina (100 mg jedanput na dan) kao dodatka liječenju glimepiridom (samom ili u kombinaciji s metforminom). Dodatak sitagliptina glimepiridu i metforminu značajno je poboljšao glikemijske parametre. U bolesnika liječenih sitagliptinom došlo je do blagog povećanja tjelesne težine (+1,1 kg) u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo.

Ispitivanje sitagliptina u kombinaciji s metforminom i agonistom PPARγ

U 26-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju cilj je bio ocijeniti djelotvornost i sigurnost sitagliptina (100 mg jedanput na dan) kao dodatka kombinaciji pioglitazona i metformina. Dodatak sitagliptina pioglitazonu i metforminu značajno je poboljšao glikemijske parametre. Promjena tjelesne težine u odnosu na početnu bila je slična u bolesnika liječenih sitagliptinom i onih koji su primali placebo. Incidencija hipoglikemije također je bila slična u bolesnika liječenih sitagliptinom ili onih koji su primali placebo.

Ispitivanje sitagliptina u kombinaciji s metforminom i inzulinom

U 24-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju cilj je bio ocijeniti djelotvornost i sigurnost sitagliptina (100 mg jedanput na dan) dodanog inzulinu (u stabilnoj dozi tijekom najmanje 10 tjedana) s ili bez metformina (najmanje 1500 mg). U bolesnika koji su uzimali predmiješani inzulin srednja vrijednost dnevne doze bila je 70,9 U/dan. U bolesnika koji su uzimali nemiješani inzulin (srednjedugog/dugog djelovanja) srednja vrijednost dnevne doze bila je 44,3 U/dan. Podaci za 73 % bolesnika koji su uzimali i metformin prikazani su u Tablici 2. Dodatak sitagliptina inzulinu značajno je poboljšao glikemijske parametre. Niti u jednoj skupini nije bilo značajne promjene u tjelesnoj težini u odnosu na početne vrijednosti.

Tablica 2: Rezultati HbA1c u placebom kontroliranim ispitivanjima kombinirane terapije sitagliptinom i metforminom*

Ispitivanje	Srednja vrijednost početnog HbA1c (%)	Srednja vrijednost promjene u odnosu na početni HbA1c (%)	Srednja vrijednost promjene HbA1c (%) nakon korekcije u odnosu na placebo (95 % CI)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dotadašnjoj terapiji metforminom [II] (n=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 [†, ‡] (-0,8; -0,5)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dotadašnjoj terapiji kombinacijom glimepirid + metformin [II] (n=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 [†, ‡] (-1,1; -0,7)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dotadašnjoj terapiji kombinacijom pioglitazon + metformin[¶] (n=152)	8,8	-1,2 [†]	0,7 [†, ‡] (-1,0; -0,5)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dotadašnjoj terapiji kombinacijom inzulin + metformin [II] (n=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 [§, ‡] (-0,7, -0,4)
početna terapija (dvaput na dan) [II]: sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (n=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 [†, ‡] (-1,8; -1,3)
početna terapija (dvaput na dan) [II]: sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (n=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 [†, ‡] (-2,3; -1,8)

* populacija svih liječenih bolesnika (analiza po planiranom planu ispitivanja, engl. *intention-to-treat analysis*).

† Srednje vrijednosti najmanjih kvadratnih pogrešaka prilagođene prema dotadašnjoj antihiperglikemijskoj terapiji i vrijednostima na početku liječenja.

‡ $p < 0,001$ u usporedbi s placebom ili placebom + kombiniranim liječenjem.

II HbA1c (%) u 24. tjednu.

¶ HbA1c (%) u 26. tjednu.

§ Srednje vrijednosti najmanjih kvadratnih pogrešaka prilagođenih s obzirom na primjenu inzulina pri 1. posjeti (predmiješani naspram nemiješanog [srednjedugog ili dugog djelovanja]) inzulina i vrijednosti na početku liječenja.

U 52-tjednom ispitivanju u kojemu se uspoređivala djelotvornost i sigurnost dodavanja sitagliptina 100 mg jednom dnevno ili glipizidom (sulfonilurejom) u bolesnika u kojih glikemija nije odgovarajuće regulirana monoterapijom metforminom, sitagliptin i glipizid bili su slični u snižavanju HbA1c (srednja vrijednost sniženja od -0,7 % u odnosu na početne vrijednosti u 52. tjednu, s time da je početna vrijednost HbA1c u obje skupine bila približno 7,5 %). Srednja vrijednost doze glipizida u usporednoj skupini bila je 10 mg na dan, s približno 40 % bolesnika trebalo je dozu od ≤ 5 mg/dan tijekom cijeloga ispitivanja. Međutim, zbog nedovoljne je djelotvornosti liječenje prekinulo više bolesnika u skupini na sitagliptinu nego u onoj na glipizidu. Bolesnici liječeni sitagliptinom imali su značajno smanjenje srednje vrijednosti tjelesne težine (-1,5 kg) u odnosu na početne vrijednosti, u usporedbi s bolesnicima na glipizidu koji su imali značajno povećanje tjelesne težine (+1,1 kg). U ovom se ispitivanju omjer proinzulina i inzulina, pokazatelj učinkovitosti sinteze i otpuštanja inzulina,

poboljšao sa sitagliptinom, a pogoršao pri liječenju glipizidom. Incidencija hipoglikemije u skupini na sitagliptinu (4,9 %) bila je značajno niža od one u skupini na glipizidu (32 %).

U 24-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju sa 660 uključenih bolesnika ispitivane su djelotvornost sitagliptina u uštedi inzulina i sigurnost primjene sitagliptina (100 mg jedanput na dan) dodanog glargin inzulinu s metforminom (najmanje 1500 mg) ili bez njega tijekom intenziviranja inzulinske terapije. Među bolesnicima koji su uzimali metformin, početna vrijednost HbA1c bila je 8,70 %, a početna doza inzulina 37 IU/dan. Bolesnici su dobili upute da titriraju dozu glargin inzulina sukladno vrijednostima glukoze u krvi iz jagodice prsta natašte. Među bolesnicima koji su uzimali metformin, u 24. tjednu, porast dnevne doze inzulina bio je 19 IU/dan u bolesnika liječenih sitagliptinom, a 24 IU/dan u bolesnika koji su primali placebo. Sniženje vrijednosti HbA1c u bolesnika liječenih sitagliptinom, metforminom i inzulinom iznosilo je -1,35 % u usporedbi s -0,90 % u bolesnika koji su liječeni placebom, metforminom i inzulinom, što predstavlja razliku od -0,45 % [95 % CI: -0,62; -0,29]. Incidencija hipoglikemije bila je 24,9 % u bolesnika liječenih sitagliptinom, metforminom i inzulinom, a 37,8 % u bolesnika koji su liječeni placebom, metforminom i inzulinom. Ta je razlika nastala uglavnom zbog većeg postotka bolesnika u skupini koja je primala placebo koji su imali 3 ili više epizoda hipoglikemije (9,1 naspram 19,8 %). Nije bilo razlike u incidenciji teške hipoglikemije.

Metformin

Mehanizam djelovanja
Metformin je bigvanid s antihiperglikemijskim učincima koji snižava i bazalne vrijednosti i vrijednosti glukoze u plazmi nakon obroka. Ne stimulira lučenje inzulina te stoga ne izaziva hipoglikemiju.

Metformin može djelovati putem tri mehanizma:
- smanjujući proizvodnju glukoze u jetri time što inhibira glukoneogenezu i glikogenolizu u mišićima
- umjereno povećavajući osjetljivost na inzulin, čime se poboljšava pohrana i iskorištavanje glukoze u perifernim tkivima
- odgađajući apsorpciju glukoze u crijevima

Metformin stimulira unutarstaničnu sintezu glikogena time što djeluje na glikogen sintazu. Metformin povećava transportni kapacitet pojedinih tipova membranskih transportera glukoze (GLUT-1 i GLUT-4).

Klinička djelotvornost i sigurnost
U ljudi, neovisno o djelovanju na glikemiju, metformin ima povoljan učinak na metabolizam lipida. Kontrolirana srednjoročna i dugoročna klinička ispitivanja pokazala su da metformin pri terapijskim dozama snižava razine ukupnog i LDL kolesterola i triglicerida.

U prospektivnom randomiziranom ispitivanju (UKPDS) utvrđeni su dugoročni korisni učinci intenzivne kontrole glukoze u krvi u bolesnika s dijabetesom tipa 2. Analiza rezultata u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom, nakon neuspjelog liječenja samo dijetom, pokazala je sljedeće:
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje komplikacije povezane s dijabetesom u skupini liječenoj metforminom (29,8 događaja na 1000 bolesnik-godina) naspram skupine koja je bila samo na dijeti (43,3 događaja na 1000 bolesnik-godina), p=0,0023, naspram objedinjenih podataka za skupine koje su uzimale samo sulfonilureju ili primjenjivale samo inzulin (40,1 događaja na 1000 bolesnik-godina), p=0,0034
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od smrtnosti povezane s dijabetesom - metformin: 7,5 događaja na 1000 bolesnik-godina; skupina samo na dijeti: 12,7 događaja na 1000 bolesnik-godina, p=0,017

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: 13,5 događaja na 1000 bolesnik-godina u bolesnika na metforminu naspram 20,6 događaja na 1000 bolesnik-godina za skupinu samo na dijeti (p=0,011), naspram 18,9 događaja na 1000 bolesnik-godina za objedinjene podatke monoterapijskih skupina na sulfonilureji ili samo na inzulinu (p=0,021)
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda - metformin: 11 događaja na 1000 bolesnik-godina, skupina samo na dijeti: 18 događaja na 1000 bolesnik-godina (p=0,01).

Ispitivanje TECOS bilo je randomizirano ispitivanje provedeno u 14 671 bolesnika, koji pripadaju populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje, s vrijednostima HbA1c od ≥ 6,5 do 8,0 % i potvrđenom KV bolesti te su primali sitagliptin (7332) u dozi od 100 mg na dan (ili 50 mg na dan ako je početni eGFR bio ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m^2) ili placebo (7339) kao dodatak standardnom liječenju usmjerenom na regionalne standardne vrijednosti HbA1c i faktore KV rizika. U ispitivanje se nisu smjeli uključiti bolesnici kojima je eGFR bio < 30 ml/min/1,73 m^2. Ispitivana populacija uključivala je 2004 bolesnika u dobi od ≥ 75 godina te 3324 bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 60 ml/min/1,73 m2).

Tijekom ispitivanja, ukupna procijenjena srednja vrijednost (SD) razlike u vrijednosti HbA1c između skupine liječene sitagliptinom i one koja je primala placebo iznosila je 0,29 % (0,01), 95 % CI (-0,32; -0,27); p < 0,001.

Primarna kardiovaskularna mjera ishoda bila je sastavljena od prvog nastupa smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda, ili hospitalizacije zbog nestabilne angine. Sekundarne kardiovaskularne mjere ishoda uključivale su prvi nastup smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili nastup moždanog udara bez smrtnog ishoda; prva pojava pojedinih elemenata primarne mjere ishoda; smrt zbog bilo kojeg uzroka; te hospitalizaciju zbog kongestivnog zatajenja srca.

Nakon medijana praćenja od 3 godine, sitagliptin kao dodatak standardnom liječenju nije povećao rizik od značajnih štetnih kardiovaskularnih događaja niti rizik od hospitalizacije zbog zatajenja srca u bolesnika s dijabetesom tipa 2 u usporedbi sa standardnim liječenjem bez sitagliptina (Tablica 3).

Tablica 3: Stope kompozitnih kardiovaskularnih ishoda i ključnih sekundarnih ishoda

	Sitagliptin 100 mg		**Placebo**			
	N (%)	**Stopa incidencije na 100 bolesnik-godina***	**N (%)**	**Stopa incidencije na 100 bolesnik-godina***	**Omjer hazarda (95 % CI)**	**p-vrijednost†**
Analiza u populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje						
Broj bolesnika	**7332**		**7339**			
Primarna kompozitna mjera ishoda (smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda ili hospitalizacija zbog nestabilne angine)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001
Sekundarna kompozitna mjera ishoda (smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar bez smrtnog ishoda)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 – 1,10)	< 0,001

	Sitagliptin 100 mg		Placebo			
	N (%)	Stopa incidencije na 100 bolesnik-godina*	N (%)	Stopa incidencije na 100 bolesnik-godina*	Omjer hazarda (95 % CI)	p-vrije-dnost†
Sekundarni ishod						
Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 – 1,19)	0,711
Svi slučajevi infarkta miokarda (sa smrtnim ishodom i bez njega)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 – 1,11)	0,487
Svi slučajevi moždanog udara (sa smrtnim ishodom i bez njega)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 – 1,19)	0,760
Hospitalizacija zbog nestabilne angine	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 – 1,16)	0,419
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 – 1,14)	0,875
Hospitalizacija zbog zatajenja srca‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 – 1,20)	0,983

***** Stopa incidencije na 100 bolesnik-godina izračunava se kao 100 × (ukupan broj bolesnika koji imaju ≥ 1 događaja tijekom primjenjivog razdoblja izloženosti po ukupnom broju bolesnik-godina praćenja).
† Na temelju Coxova modela stratificiranog prema regijama. Za kompozitne mjere ishoda, p-vrijednosti odgovaraju ispitivanju inferiornosti kojim se želi dokazati da je omjer hazarda manji od 1,3. Za sve ostale mjere ishoda, p-vrijednosti odgovaraju ispitivanju razlika u omjerima hazarda.
‡ Analiza hospitalizacije zbog zatajenja srca prilagođena je za zatajenje srca u anamnezi na početku ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži kombinaciju sitagliptin/metforminklorid u svim podskupinama pedijatrijske populacije za dijabetes melitus tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Sigurnost i djelotvornost dodavanja sitagliptina u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina s dijabetesom tipa 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije uz metformin, u kombinaciji s inzulinom ili bez njega, ocjenjivale su se u dvama ispitivanjima u trajanju od 54 tjedna. Dodavanje sitagliptina (koji se primjenjivao u kombinaciji sitagliptin + metformin ili sitagliptin + metformin s produljenim oslobađanjem) uspoređivalo se s dodavanjem placeba metforminu ili metforminu s produljenim oslobađanjem.

Iako je analizom objedinjenih podataka iz tih dvaju ispitivanja dokazano da je kombinacija sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin s produljenim oslobađanjem bila superiorna metforminu s obzirom na sniženje vrijednosti HbA1c u 20. tjednu, rezultati iz pojedinačnih ispitivanja bili su nedosljedni. Osim toga, veća djelotvornost sitagliptina + metformina / sitagliptina + metformina s produljenim oslobađanjem u odnosu na metformin nije opažena u 54. tjednu. Stoga se sitagliptin/metforminklorid zbog nedostatne djelotvornosti ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sitagliptin/metforminklorid

Ispitivanje bioekvivalencije u zdravih ispitanika pokazalo je da su Janumet (sitagliptin/metforminklorid) kombinirane tablete bioekvivalentne istodobnoj primjeni pojedinačnih tableta metforminklorida i sitagliptinfosfata.

Sljedeće izjave odražavaju farmakokinetička svojstva pojedinačnih djelatnih tvari sitagliptin/metforminklorida.

Sitagliptin

Apsorpcija
Nakon peroralne primjene doze od 100 mg u zdravih ispitanika, sitagliptin se brzo apsorbira, a vršne koncentracije u plazmi (medijan T_{max}) nastupaju 1 do 4 sata nakon doze; srednji AUC sitagliptina u plazmi bio je 8,52 μM•h, a C_{max} 950 nM. Apsolutna bioraspoloživost sitagliptina je približno 87 %. Budući da istodobno uzimanje sitagliptina s punomasnim obrokom nema učinak na farmakokinetiku, sitagliptin se može uzimati s hranom ili bez nje.

AUC sitagliptina u plazmi povećava se proporcionalno dozi. Proporcionalnost dozi nije utvrđena za C_{max} i $C_{24\,h}$ (povećanje C_{max} je bilo veće, a $C_{24\,h}$ manje od povećanja proporcionalnog dozi).

Distribucija
Srednji volumen distribucije sitagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nakon jednokratne intravenske primjene doze od 100 mg u zdravih ispitanika je približno 198 litara. Udio sitagliptina reverzibilno vezanog za proteine u plazmi je nizak (38 %).

Biotransformacija
Sitagliptin se primarno eliminira neizmijenjen mokraćom, a tek manji dio se metabolizira. Približno se 79 % sitagliptina u neizmijenjenom obliku izluči mokraćom.

Nakon peroralne primjene doze [^{14}C]sitagliptina približno 16 % radioaktivnosti izlučilo se u obliku metabolita sitagliptina. Otkriveno je šest metabolita u tragovima i ne očekuje se da oni pridonose inhibicijskoj aktivnosti sitagliptina u plazmi na DPP-4. Istraživanja *in vitro* ukazuju na to da je za ograničeni metabolizam sitagliptina primarno odgovoran enzim CYP3A4, uz doprinos CYP2C8.

In vitro podaci pokazali su da sitagliptin nije inhibitor CYP izoenzima CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ili 2B6 te da nije induktor CYP3A4 i CYP1A2.

Eliminacija
Nakon peroralne primjene doze [^{14}C]sitagliptina zdravim ispitanicima, približno 100 % primijenjene radioaktivnosti eliminiralo se stolicom (13 %) ili mokraćom (87 %) unutar jednog tjedna doziranja. Prividni terminalni $t_{1/2}$ sitagliptina nakon peroralne doze od 100 mg bio je oko 12,4 sata. Sitagliptin se minimalno akumulira nakon višekratnih doza. Bubrežni klirens sitagliptina bio je približno 350 ml/min.

Eliminacija sitagliptina se primarno odvija putem izlučivanja bubrezima i uključuje aktivnu tubularnu sekreciju. Sitagliptin je supstrat humanog organskog anionskog transportera-3 (hOAT-3) koji bi mogao biti uključen u eliminaciju sitagliptina bubrezima. Nije utvrđen klinički značaj hOAT-3 u transportu sitagliptina. Sitagliptin je također supstrat p-glikoproteina koji bi također mogao biti uključen u posredovanje eliminacije sitagliptina bubrezima. Međutim ciklosporin, inhibitor p-glikoproteina, nije smanjio bubrežni klirens sitagliptina. Sitagliptin nije supstrat transportera OCT2, OAT1 ili PEPT1/2. *In vitro,* sitagliptin ne inhibira transport posredovan OAT3 (IC50=160 μM) ili p-glikoproteinom (do 250 μM) pri terapijski značajnim koncentracijama u plazmi. U kliničkom ispitivanju sitagliptin je imao malen učinak na koncentracije digoksina u plazmi, što ukazuje da bi sitagliptin mogao biti blagi inhibitor p-glikoproteina.

Osobitosti u bolesnika
Farmakokinetika sitagliptina u načelu je bila slična u zdravih osoba i u bolesnika s dijabetesom tipa 2.

Oštećenje funkcije bubrega
U provedenom otvorenom ispitivanju primjene jedne doze lijeka utvrđivala se farmakokinetika snižene doze sitagliptina (50 mg) u bolesnika s različitim stupnjevima kroničnog oštećenja funkcije bubrega u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima. U ispitivanje su uključeni bolesnici s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, kao i bolesnici sa završnom fazom bubrežne bolesti na hemodijalizi. Osim toga, pomoću populacijskih farmakokinetičkih analiza procijenjeni su učinci oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku sitagliptina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući završnu fazu bubrežne bolesti).

U usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima, u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (GFR od ≥ 60 do < 90 ml/min) i bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 45 do < 60 ml/min) AUC sitagliptina u plazmi je bio povišen 1,2 puta odnosno 1,6 puta.

Budući da povećanja ovog reda nisu klinički relevantna, u ovih bolesnika nije potrebna prilagodba doze.

AUC sitagliptina u plazmi bio je povišen približno 2 puta u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 30 do < 45 ml/min) i približno 4 puta u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min), uključujući bolesnike sa završnom fazom bubrežne bolesti na hemodijalizi. Sitagliptin se umjereno uklanja hemodijalizom (13,5 % nakon dijalize u trajanju 3-4 sata započete 4 sata nakon doze lijeka).

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebna prilagodba doze sitagliptina za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat ≤ 9). Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat > 9). Međutim, budući da se sitagliptin primarno eliminira bubrezima, ne očekuje se da će teško oštećenje funkcije jetre utjecati na farmakokinetiku sitagliptina.

Starije osobe
Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na dob. Prema analizi podataka populacijske farmakokinetike faze I i II, dob nije imala klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku sitagliptina. Stariji ispitanici (65 do 80 godina) imali su približno 19 % više koncentracije sitagliptina u plazmi u usporedbi s mlađim ispitanicima.

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetika sitagliptina (nakon jedne doze od 50 mg, 100 mg ili 200 mg) ispitivala se u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 do 17 godina) s dijabetesom tipa 2. U toj je populaciji AUC sitagliptina u plazmi prilagođen za dozu bio približno 18 % niži nego u odraslih bolesnika s dijabetesom tipa 2 nakon primjene doze od 100 mg. Nisu provedena ispitivanja sitagliptina u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina.

Druge osobitosti bolesnika
Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na spol, rasu ili indeks tjelesne mase (ITM). Prema kompozitnoj analizi farmakokinetičkih podataka iz faze I kao i podataka o populacijskoj farmakokinetici faze I i II, ove osobitosti nemaju kliničkog značajnog učinka na farmakokinetiku sitagliptina.

<u>Metformin</u>

Apsorpcija
Nakon peroralne doze metformina, T_{max} se postiže u 2,5 h. Apsolutna bioraspoloživost tablete metformina u dozi od 500 mg u zdravih ispitanika bila je približno 50-60 %. Nakon peroralne doze, neapsorbirani dio koji se izlučio stolicom bio je 20-30 %.

Nakon peroralne primjene apsorpcija metformina je zasićena i nepotpuna. Pretpostavlja se da farmakokinetika apsorpcije metformina nije linearna. Pri uobičajenim dozama i režimu primjene metformina koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi postižu se unutar 24-48 h i obično su manje od 1 µg/ml. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima najviše razine metformina u plazmi (C_{max}) nisu čak ni pri najvišim dozama prelazile 5 µg/ml.

Hrana smanjuje i neznatno odgađa apsorpciju metformina. Nakon primjene doze od 850 mg opaženi su 40 % niža vršna koncentracija u plazmi, smanjenje AUC-a za 25 % te produljenje vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi za 35 min. Nije poznat klinički značaj tog smanjenja.

Distribucija
Vezanje za proteine plazme je zanemarivo. Metformin se odjeljuje u eritrocite. Vršna koncentracija u krvi je niža nego u plazmi, a postiže se gotovo u isto vrijeme. Eritrociti su vrlo vjerojatno sekundarni odjeljak distribucije. Srednja vrijednost volumena distribucije (Vd) kreće se između 63 – 276 l.

Biotransformacija
Metformin se izlučuje neizmijenjen mokraćom. U ljudi nisu utvrđeni njegovi metaboliti.

Eliminacija
Bubrežni klirens metformina je > 400 ml/min, što ukazuje na to da se eliminira glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon peroralne doze prividni poluvijek terminalne eliminacije je približno 6,5 h. Kad je oštećena funkcija bubrega, bubrežni se klirens smanjuje proporcionalno klirensu kreatinina te je poluvijek eliminacije produljen, što dovodi do povišenih razina metformina u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja sitagliptina/metforminklorida na životinjama.

U istraživanjima na psima u trajanju od 16 tjedana nije opažena dodatna toksičnost kombinacije metformina i sitagliptina u odnosu na primjenu samog metformina. U ovim je istraživanjima razina izloženosti sitagliptinu pri kojoj nisu opaženi učinci (engl. *no observed effect level*, NOEL) bila približno 6 puta veća od izloženosti u ljudi, a NOEL razina izloženosti metforminu približno 2,5 puta veća od izloženosti u ljudi.

Sljedeći se podaci odnose na rezultate ispitivanja sitagliptina ili metformina pojedinačno.

Sitagliptin

Toksično djelovanje na bubrege i jetru opaženo je kod glodavaca pri 58 puta većoj sistemskoj izloženosti lijeku od razine izloženosti u ljudi, dok je razina bez učinka utvrđena pri 19 puta većoj od izloženosti u ljudi. U štakora su opažene abnormalnosti na sjekutićima pri razinama izloženosti 67 puta većima od razina kliničke izloženosti; u 14-tjednom istraživanja na štakorima utvrđeno je da razina bez učinka, s obzirom na ovaj nalaz, predstavlja izloženost 58 puta viša od razine kliničke izloženosti. Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude. Prolazni fizički znakovi povezani s liječenjem, od kojih neki upućuju na neurotoksičnost, poput disanja otvorenih usta, salivacije, povraćanja bijele pjene, ataksije, drhtanja, smanjene aktivnosti i/ili pogrbljenog držanja tijela opaženi su kod pasa pri razinama izloženosti otprilike 23 puta većima od razine kliničke izloženosti. Histološki je, osim toga, opažena neznatna ili vrlo mala degeneracija skeletnih mišića pri dozama koje su dovele do razina sistemske izloženosti oko 23 puta veće od razine izloženosti u ljudi. Razina bez učinka za ove nalaze bila je pri razini izloženosti 6 puta većoj od razina kliničke izloženosti.

Sitagliptin se u pretkliničkim istraživanjima nije pokazao genotoksičnim. Sitagliptin nije bio karcinogen u miševa. U štakora je bila povećana incidencija adenoma i karcinoma jetre pri razinama sistemske izloženosti 58 puta većoj od razina izloženosti u ljudi. Budući da je utvrđena korelacija između hepatotoksičnosti lijeka i nastanka neoplazija u jetri štakora, pri tako visokoj dozi vjerojatno je

povećana incidencija tumora jetre posljedica kroničnog toksičnog djelovanja na jetru. Budući da su sigurnosne granice visoke (19 puta više od razine bez učinka), ove se neoplastičke promjene ne smatraju značajnima za situaciju kod ljudi.

Kod mužjaka i ženke štakora kojima je sitagliptin dan prije i tijekom parenja nisu zamijećeni učinci na plodnost povezani s primjenom lijeka.

Sitagliptin nije pokazao nuspojave u istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja provedenom na štakorima.

Istraživanja reproduktivne toksičnosti ukazala su na neznatno veću incidenciju prenatalnih malformacija rebara povezanih s liječenjem (nedostatak, nerazvijenost i valovita rebra) u mladunčadi štakora pri razinama sistemske izloženosti 29 puta veće od razina izloženosti u ljudi. Toksičnost za majku viđena je kod ženki kunića pri razinama izloženosti 29 puta većim od razina izloženosti u ljudi. Budući da je granica sigurnosti visoka, ovi nalazi ne upućuju na to da postoji značajan rizik za reprodukciju u ljudi. Sitagliptin se u znatnim količinama izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji (omjer mlijeko/plazma: 4:1).

Metformin

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
karmelozanatrij, umrežena
natrijev laurilsulfat
povidon
natrijev stearilfumarat

Film ovojnica

Filmom obložene tablete sitagliptina/metforminklorida od 50 mg/850 mg
poli(vinilni alkohol)
makrogol
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

Filmom obložene tablete sitagliptina/metforminklorida od 50 mg/1000 mg
poli(vinilni alkohol)
makrogol
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PE/PVDC-Al blisteri

Blisteri koji sadrže 14, 56, 98 ili 196 te višestruko pakiranje koje sadrži 196 (2 pakiranja s 98) filmom obloženih tableta.

Blisteri s jediničnim dozama koji sadrže 14 x 1, 56 x 1 ili 60 x 1 filmom obložene tablete.

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE)

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) s bijelim neprozirnim polipropilenskim zatvaračem s navojem, s aluminijskom indukcijski zavarenom pokrovnom folijom

Bočice sadrže 90 ili 196 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

EU/1/21/1619/001
EU/1/21/1619/002
EU/1/21/1619/003
EU/1/21/1619/004
EU/1/21/1619/005
EU/1/21/1619/006
EU/1/21/1619/007

EU/1/21/1619/008
EU/1/21/1619/017
EU/1/21/1619/018

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

EU/1/21/1619/009
EU/1/21/1619/010
EU/1/21/1619/011
EU/1/21/1619/012
EU/1/21/1619/013
EU/1/21/1619/014
EU/1/21/1619/015
EU/1/21/1619/016
EU/1/21/1619/019
EU/1/21/1619/020

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. veljače 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Medis International as
Prumyslova 961/16, Bolatice,
747 23, Češka Republika

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, 2900 Komárom
Mađarska

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za blistere i bočicu

1. NAZIV LIJEKA

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

sitagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži sitagliptinklorid hidrat u količini koja odgovara 50 mg sitagliptina i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Blister:
14 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
196 filmom obloženih tableta
14 x 1 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta
60 x 1 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje koje sadrži 196 (2 pakiranja s 98) filmom obloženih tableta

Bočica:
90 filmom obloženih tableta
196 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1619/001
EU/1/21/1619/002
EU/1/21/1619/003
EU/1/21/1619/004
EU/1/21/1619/005
EU/1/21/1619/006
EU/1/21/1619/017
EU/1/21/1619/018
EU/1/21/1619/007
EU/1/21/1619/008

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Unutarnja kutija za višestruko pakiranje s 2 blister pakiranja – bez plavog okvira

1. NAZV LIJEKA

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

sitagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži sitagliptinklorid hidrat u količini koja odgovara 50 mg sitagliptina i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

98 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1619/018

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica za bočicu

1. NAZIV LIJEKA

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

sitagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži sitagliptinklorid hidrat u količini koja odgovara 50 mg sitagliptina i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

90 filmom obloženih tableta
196 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1619/007
EU/1/21/1619/008

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

Blister i perforirani blister s jediničnim dozama

1. NAZIV LIJEKA

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

sitagliptin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za blistere i bočicu

1. NAZIV LIJEKA

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

sitagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži sitagliptinklorid hidrat u količini koja odgovara 50 mg sitagliptina i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Blister:
14 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
196 filmom obloženih tableta
14 x 1 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta
60 x 1 filmom obložena tableta
98 filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje koje sadrži 196 (2 pakiranja s 98) filmom obloženih tableta

Bočica:
90 filmom obloženih tableta
196 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1619/009
EU/1/21/1619/010
EU/1/21/1619/011
EU/1/21/1619/012
EU/1/21/1619/013
EU/1/21/1619/014
EU/1/21/1619/019
EU/1/21/1619/020
EU/1/21/1619/015
EU/1/21/1619/016

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Unutarnja kutija za višestruko pakiranje s 2 blister pakiranja – bez plavog okvira

1. NAZV LIJEKA

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

sitagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži sitagliptinklorid hidrat u količini koja odgovara 50 mg sitagliptina i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

98 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1619/020

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica za bočicu

1. NAZIV LIJEKA

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

sitagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži sitagliptinklorid hidrat u količini koja odgovara 50 mg sitagliptina i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

90 filmom obloženih tableta
196 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1619/015
EU/1/21/1619/016

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

Blister i perforirani blister s jediničnim dozama

1. NAZIV LIJEKA

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

sitagliptin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
sitagliptin/metforminklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Sitagliptin/Metforminklorid Mylan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan
3. Kako uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Sitagliptin/Metforminklorid Mylan i za što se koristi

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan sadrži dva različita lijeka koji se zovu sitagliptin i metformin.
- sitagliptin pripada skupini lijekova koji se zovu DPP-4 inhibitori (inhibitori dipeptidil peptidaze-4).
- metformin pripada skupini lijekova koji se zovu bigvanidi.

Ova dva lijeka djeluju zajedno i reguliraju razine šećera u krvi u odraslih bolesnika s oblikom šećerne bolesti koja se zove "šećerna bolest tip 2". Ovaj lijek pomaže povisiti razine inzulina koji se proizvodi nakon obroka i snižava količinu šećera kojeg proizvodi Vaše tijelo.

Uz dijetu i tjelovježbu, ovaj lijek Vam pomaže sniziti šećer u krvi. Ovaj lijek se može uzimati sam ili s nekim drugim lijekovima za šećernu bolest (inzulin, sulfonilureje ili glitazoni).

Što je šećerna bolest tip 2?
Šećerna bolest tip 2 je stanje u kojem Vaše tijelo ne proizvodi dovoljno inzulina, a inzulin kojeg Vaše tijelo proizvede ne djeluje kako bi trebao. Vaše tijelo također može proizvoditi previše šećera. Kad se to dogodi, šećer (glukoza) se nakuplja u krvi. To može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih tegoba kao što su bolest srca, bolest bubrega, sljepoća i amputacija.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan

Nemojte uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan
- ako ste alergični na sitagliptin ili metformin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate jako smanjenu funkciju bubrega
- ako imate nekontroliranu šećernu bolest uz, primjerice, tešku hiperglikemiju (visoka razina glukoze u krvi), mučninu, povraćanje, proljev, brz gubitak tjelesne težine, laktacidozu (vidjeti "Rizik od laktacidoze" niže) ili ketoacidozu. Ketoacidoza je stanje u kojem se tvari koje se nazivaju "ketonska tijela" nakupljaju u krvi i mogu dovesti do dijabetičke predkome. Simptomi

uključuju bol u trbuhu, ubrzano i duboko disanje, pospanost ili Vam dah ima neobičan voćni miris.
- ako imate tešku infekciju ili ste dehidrirali
- ako namjeravate ići na rendgensko snimanje na kojem će Vam ubrizgati kontrastno sredstvo. Morat ćete prestati uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan u vrijeme rendgenskog snimanja i 2 ili više dana nakon njega, što će odrediti Vaš liječnik ovisno o tome kako Vam rade bubrezi.
- ako ste nedavno imali srčani udar ili imate teške probleme s cirkulacijom kao što su šok ili teškoće pri disanju
- ako imate problema s jetrom
- ako pijete previše alkohola (bilo svaki dan ili samo povremeno)
- ako dojite

Nemojte uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas i razgovarajte sa svojim liječnikom o drugim načinima na koje možete kontrolirati svoju šećernu bolest. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza
U bolesnika koji su primali Sitagliptin/Metforminklorid Mylan prijavljeni su slučajevi upale gušterače (pankreatitis) (pogledajte dio 4.).

Ukoliko primjetite mjehuriće na koži, to može biti znak stanja koje se zove bulozni pemfigoid. Vaš liječnik može zatražiti da prestanete s uzimanjem lijeka Sitagliptin/Metforminklorid Mylan.

<u>Rizik od laktacidoze</u>
Sitagliptin/Metforminklorid Mylan može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza, osobito ako Vam bubrezi ne rade ispravno. Rizik od razvoja laktacidoze također je povećan uz nekontroliranu šećernu bolest, ozbiljne infekcije, dugotrajno gladovanje ili uzimanje alkohola, dehidraciju (dodatne informacije vidjeti niže), tegobe s jetrom i sva zdravstvena stanja u kojima dio tijela ima smanjenu opskrbu kisikom (kao što je akutna teška srčana bolest).
Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite nakratko uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan ako imate stanje koje može biti povezano s dehidracijom (značajan gubitak tjelesnih tekućina) kao što je jako povraćanje, proljev, vrućica, izloženost toplini ili ako pijete manje tekućine nego obično. Obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan i odmah se obratite liječniku ili otiđite u najbližu bolnicu ako osjetite neke od simptoma laktacidoze, jer to stanje može dovesti do kome.
Simptomi laktacidoze uključuju:
- povraćanje
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- grčeve u mišićima
- opće loše osjećanje uz jaki umor
- otežano disanje
- smanjenu tjelesnu temperaturu i usporen rad srca

Laktacidoza je hitno stanje i mora se liječiti u bolnici.

Odmah se obratite svom liječniku radi daljnjih uputa:
- ako znate da bolujete od nasljedne genetske bolesti koja zahvaća mitohondrije (dijelove stanice koji proizvode energiju) kao što su sindrom MELAS (mitohondrijska encefalopatija, miopatija, laktacidoza i epizode slične moždanom udaru; engl. Mitochondrial Encephalopathy, myopathy, Lactic acidosis and Stroke-like episodes) ili šećerna bolest i gluhoća naslijeđeni od majke (engl. Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD).

- ako imate neki od sljedećih simptoma nakon što ste počeli uzimati metformin: napadaj, smanjenje kognitivnih sposobnosti, poteškoće s pokretima tijela, simptome koji upućuju na oštećenje živaca (npr. bol ili utrnulost), migrenu i gluhoću.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Sitagliptin/Metforminklorid Mylan:
- ako imate ili ste imali bolest gušterače (kao što je pankreatitis).
- ako imate ili ste imali žučne kamence, ovisnost o alkoholu ili vrlo visoke razine triglicerida (vrsta masnoća) u svojoj krvi. Ove bolesti mogu povećati vjerojatnost da dobijete pankreatitis (pogledajte dio 4.).
- ako imate šećernu bolest tipa 1 koja se ponekad naziva šećernom bolešću ovisnom o inzulinu.
- ako imate ili ste imali alergijsku reakciju na sitagliptin, metformin ili sitagliptin/metforminklorid (pogledajte dio 4.).
- ako sitagliptin/metforminklorid uzimate s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti kao što su sulfonilureja ili inzulin, jer se razine šećera u krvi mogu sniziti ispod normalnih razina (hipoglikemija). Liječnik će možda smanjiti dozu sulfonilureje ili inzulina.

Ako se morate podvrgnuti velikom kirurškom zahvatu, morate prestati uzimati lijek Sitagliptin/Metforminklorid Mylan tijekom i još neko vrijeme nakon zahvata. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Sitagliptin/Metforminklorid Mylan.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, prije uzimanja lijeka Sitagliptin/Metforminklorid Mylan obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Tijekom liječenja lijekom Sitagliptin/Metforminklorid Mylan, liječnik će Vam provjeravati funkciju bubrega najmanje jedanput godišnje ili češće ako ste starija osoba i/ili ako Vam se funkcija bubrega pogoršava.

Djeca i adolescenti
Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne smiju uzimati ovaj lijek.
On nije djelotvoran u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina. Nije poznato je li ovaj lijek siguran i djelotvoran kada ga uzimaju djeca mlađa od 10 godina.

Drugi lijekovi i Sitagliptin/Metforminklorid Mylan
Ako trebate dobiti injekciju kontrastnog sredstva koje sadrži jod u krvnu žilu, na primjer, u sklopu rendgenskog snimanja ili skeniranja, morate prestati uzimati lijek Sitagliptin/Metforminklorid Mylan prije ili u vrijeme injekcije. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Sitagliptin/Metforminklorid Mylan.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Možda ćete češće morati raditi pretrage glukoze u krvi ili testove funkcije bubrega ili će Vam liječnik trebati prilagoditi dozu lijeka Sitagliptin/Metforminklorid Mylan. Osobito je važno spomenuti sljedeće:

- lijekovi (koji se uzimaju kroz usta, udisanjem ili primjenjuju injekcijom) za liječenje upalnih bolesti kao što su astma i artritis (kortikosteroidi)
- lijekovi koji povećavaju stvaranje mokraće (diuretici)
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje boli i upale (NSAIL i COX-2-inhibitori, kao što su ibuprofen i celekoksib)
- određeni lijekovi za liječenje povišenog krvnog tlaka (ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II)
- određeni lijekovi za liječenje bronhalne astme (ß-simpatomimetici)
- kontrastna sredstva koja sadrže jod ili lijekovi koji sadrže alkohol
- neki lijekovi za liječenje želučanih tegoba, poput cimetidina
- ranolazin, lijek za liječenje angine pektoris
- dolutegravir, lijek za liječenje HIV-infekcije

- vandetanib, lijek koji se primjenjuje za liječenje određene vrste karcinoma štitnjače (medularnog karcinoma štitnjače)
- digoksin (za liječenje nepravilnog srčanog ritma i drugih problema sa srcem). Možda će biti potrebno provjeravati razinu digoksina u Vašoj krvi ukoliko se uzima s lijekom Sitagliptin/Metforminklorid Mylan.

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan s alkoholom
Izbjegavajte prekomjerni unos alkohola dok uzimate Sitagliptin/Metforminklorid Mylan jer to može povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio "Upozorenja i mjere opreza").

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne smijete uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće. Nemojte uzimati ovaj lijek ako dojite. Pogledajte dio 2. **Nemojte uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan.**

Upravljanje vozilima i strojevima
Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, pri primjeni sitagliptina prijavljene su omaglica i omamljenost, što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Uzimanje ovog lijeka u kombinaciji s lijekovima koji se zovu sulfonilureje ili s inzulinom, može uzrokovati hipoglikemiju, koja može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima ili rada bez sigurnog oslonca.

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- Uzmite jednu tabletu:
  - dvaput na dan kroz usta
  - s obrocima da smanjite mogućnost želučanih tegoba

- Liječnik će možda trebati povisiti dozu lijeka kako bi kontrolirao Vaš šećer u krvi.

- Ako imate smanjenu funkciju bubrega, liječnik Vam može propisati nižu dozu.

Tijekom liječenja ovim lijekom, morate nastaviti s dijetalnom prehranom koju Vam je preporučio Vaš liječnik i paziti da ravnomjerno rasporedite unos ugljikohidrata kroz cijeli dan.

Mala je vjerojatnost da će ovaj lijek sam sniziti razinu šećera u krvi ispod normalne vrijednosti (hipoglikemija). Međutim, kada se ovaj lijek uzima s lijekom sulfonilureja ili s inzulinom, može dovesti do niskog šećera u krvi i liječnik će možda trebati smanjiti dozu sulfonilureje ili inzulina.

Ako uzmete više Sitagliptin/Metforminklorid Mylan tableta nego što ste trebali
Uzmete li višu dozu ovog lijeka od propisane, odmah se javite svom liječniku. Otiđite u bolnicu ako imate simptome laktacidoze kao što su osjećaj hladnoće i neugode, jaka mučnina ili povraćanje, bol u trbuhu, neobjašnjiv gubitak tjelesne težine, grčevi u mišićima ili ubrzano disanje (pogledajte odlomak "Upozorenja i mjere opreza").

Ako ste zaboravili uzeti Sitagliptin/Metforminklorid Mylan
Propustite li dozu, uzmite je čim se sjetite. Ako se ne sjetite dok nije vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i nastavite s uobičajenim rasporedom. Nemojte uzeti dvostruku dozu ovog lijeka.

Ako prestanete uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan
Nastavite uzimati ovaj lijek sve dok Vam ga liječnik propisuje kako biste šećer u krvi mogli i dalje regulirati. Ne smijete prestati uzimati ovaj lijek ako prethodno niste o tome razgovarali s liječnikom. Ako prestanete uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan, razina šećera u krvi može ponovno porasti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

PRESTANITE uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan i odmah se javite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:
- jake bolove u abdomenu (području trbuha) koji ne prestaju i koji se mogu širiti u leđa, sa ili bez mučnine i povraćanja, jer bi to mogli biti znakovi upale gušterače (pankreatitisa).

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan može uzrokovati vrlo rijetku (može se javiti u manje od 1 korisnika na 10 000), ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza (vidjeti dio "Upozorenja i mjere opreza"). Ako Vam se to dogodi, morate **prestati uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan i odmah se obratiti liječniku ili otići u najbližu bolnicu**, jer laktacidoza može dovesti do kome.

Ako dobijete ozbiljnu alergijsku reakciju (učestalost nepoznata), uključujući osip, koprivnjaču, mjehuriće na koži/ljuštenje kože te oticanje lica, usnica, jezika i grla koje može uzrokovati otežano disanje ili gutanje, prestanite uzimati ovaj lijek i odmah se javite liječniku. Liječnik će Vam možda propisati lijek za liječenje alergijske reakcije i neki drugi lijek za liječenje šećerne bolesti.

U nekih bolesnika koji su uzimali metformin nakon dodavanja sitagliptina javile su se sljedeće nuspojave:
Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): nizak šećer u krvi, mučnina, vjetrovi, povraćanje
Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba): bol u trbuhu, proljev, zatvor, omamljenost

Pri istodobnom uzimanju kombinacije sitagliptina i metformina neki su bolesnici na početku liječenja imali proljev, mučninu, vjetrove, zatvor, bol u trbuhu ili su povraćali (učestalost je česta).

Pri istodobnom uzimanju ovog lijeka sa sulfonilurejom, kao što je glimepirid, neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave:
Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): nizak šećer u krvi
Često: zatvor

Pri istodobnom uzimanju ovog lijeka s pioglitazonom neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave:
Često: oticanje šaka ili nogu

Pri istodobnom uzimanju ovog lijeka s inzulinom neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave:
Vrlo često: nizak šećer u krvi
Manje često: suha usta, glavobolja

Neki bolesnici koji su u kliničkim ispitivanjima uzimali samo sitagliptin (jednu od djelatnih tvari lijeka Sitagliptin/Metforminklorid Mylan), kao i bolesnici koji su koristili Sitagliptin/Metforminklorid

Mylan ili sitagliptin, nakon njihova stavljanja u promet, same ili s drugim lijekovima za šećernu bolest, imali su sljedeće nuspojave:
Često: nizak šećer u krvi, glavobolja, infekcija gornjih dišnih puteva, začepljen nos ili curenje iz nosa i grlobolja, osteoartritis, bolovi u rukama ili nogama
Manje često: omaglica, zatvor, svrbež
Rijetko: smanjen broj krvnih pločica
Nepoznata učestalost: problemi s bubrezima (ponekad zahtijevaju dijalizu), povraćanje, bol u zglobovima, bol u mišićima, bol u leđima, intersticijska bolest pluća, bulozni pemfigoid (vrsta mjehurića na koži)

Neki bolesnici koji su uzimali samo metformin imali su sljedeće nuspojave:
Vrlo često: mučnina, povraćanje, proljev, bol u trbuhu i gubitak apetita. Ovi se simptomi mogu pojaviti kad počnete uzimati metformin i obično se povuku.
Često: metalni okus, snižene ili niske razine vitamina B12 u krvi (simptomi mogu uključivati izraziti umor, bol i crvenilo jezika (glositis), trnce i bockanje (parestezija) ili blijedu ili žutu boju kože). Vaš liječnik može zatražiti da obavite neke pretrage kako bi otkrio uzrok Vaših simptoma jer neki od njih također mogu biti uzrokovani šećernom bolešću ili drugim nepovezanim zdravstvenim problemima.
Vrlo rijetko: hepatitis (problem s Vašom jetrom), koprivnjača, crvenilo kože (osip) ili svrbež

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V.

5. Kako čuvati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru ili naljepnici za bočicu i kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Sitagliptin/Metforminklorid Mylan sadrži
- Djelatne tvari su sitagliptin i metformin.
  - Jedna filmom obložena tableta (tableta) od 50 mg/850 mg sadrži sitagliptinklorid hidrat u količini koja odgovara 50 mg sitagliptina i 850 mg metforminklorida.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, umrežena karmelozanatrij, natrijev laurilsulfat, povidon, natrijev stearilfumarat, poli(vinilni) alkohol, makrogol, talk, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172) i žuti željezov oksid (E172). Pogledajte dio 2 „Sitagliptin/Metforminklorid Mylan sadrži natrij“.

Kako Sitagliptin/Metforminklorid Mylan izgleda i sadržaj pakiranja
Filmom obložena tableta (tableta) od 50 mg/850 mg je ružičasta bikonveksna tableta u obliku kapsule s ukošenim rubom, s utisnutom oznakom „M“ s jedne strane i „SM5“ s druge strane tablete.

Lijek Sitagliptin/Metforminklorid Mylan dostupan je u sljedećim oblicima:
- blister pakiranja koja sadrže 14, 56, 98 ili 196 filmom obloženih tableta,
  višestruko pakiranje koje sadrži 196 (2 pakiranja s 98) filmom obloženih tableta,

- blister pakiranja s jediničnim dozama koja sadrže 14 x 1, 56 x 1 ili 60 x 1 filmom obloženih tableta,
- pakiranja bočica koja sadrže 90 ili 196 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

Proizvođač(i)
Medis International as, Prumyslova 961/16, Bolatice, 747 23, Češka Republika

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, 2900 Komárom, Mađarska

Mylan Germany GmbH Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe Hessen, 61352, Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark*
Viatris ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Lietuva*
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge*
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France*
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland*
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija*
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska
Viatris Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland*
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige*
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete
sitagliptin/metforminklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Sitagliptin/Metforminklorid Mylan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan
3. Kako uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Sitagliptin/Metforminklorid Mylan i za što se koristi

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan sadrži dva različita lijeka koji se zovu sitagliptin i metformin.
- sitagliptin pripada skupini lijekova koji se zovu DPP-4 inhibitori (inhibitori dipeptidil peptidaze-4).
- metformin pripada skupini lijekova koji se zovu bigvanidi.

Ova dva lijeka djeluju zajedno i reguliraju razine šećera u krvi u odraslih bolesnika s oblikom šećerne bolesti koja se zove "šećerna bolest tip 2". Ovaj lijek pomaže povisiti razine inzulina koji se proizvodi nakon obroka i snižava količinu šećera kojeg proizvodi Vaše tijelo.

Uz dijetu i tjelovježbu, ovaj lijek Vam pomaže sniziti šećer u krvi. Ovaj lijek se može uzimati sam ili s nekim drugim lijekovima za šećernu bolest (inzulin, sulfonilureje ili glitazoni).

Što je šećerna bolest tip 2?
Šećerna bolest tip 2 je stanje u kojem Vaše tijelo ne proizvodi dovoljno inzulina, a inzulin kojeg Vaše tijelo proizvede ne djeluje kako bi trebao. Vaše tijelo također može proizvoditi previše šećera. Kad se to dogodi, šećer (glukoza) se nakuplja u krvi. To može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih tegoba kao što su bolest srca, bolest bubrega, sljepoća i amputacija.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan

Nemojte uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan
- ako ste alergični na sitagliptin ili metformin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate jako smanjenu funkciju bubrega
- ako imate nekontroliranu šećernu bolest uz, primjerice, tešku hiperglikemiju (visoka razina glukoze u krvi), mučninu, povraćanje, proljev, brz gubitak tjelesne težine, laktacidozu (vidjeti "Rizik od laktacidoze" niže) ili ketoacidozu. Ketoacidoza je stanje u kojem se tvari koje se nazivaju "ketonska tijela" nakupljaju u krvi i mogu dovesti do dijabetičke predkome. Simptomi

uključuju bol u trbuhu, ubrzano i duboko disanje, pospanost ili Vam dah ima neobičan voćni miris.
- ako imate tešku infekciju ili ste dehidrirali
- ako namjeravate ići na rendgensko snimanje na kojem će Vam ubrizgati kontrastno sredstvo. Morat ćete prestati uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan u vrijeme rendgenskog snimanja i 2 ili više dana nakon njega, što će odrediti Vaš liječnik ovisno o tome kako Vam rade bubrezi.
- ako ste nedavno imali srčani udar ili imate teške probleme s cirkulacijom kao što su šok ili teškoće pri disanju
- ako imate problema s jetrom
- ako pijete previše alkohola (bilo svaki dan ili samo povremeno)
- ako dojite

Nemojte uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas i razgovarajte sa svojim liječnikom o drugim načinima na koje možete kontrolirati svoju šećernu bolest. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza
U bolesnika koji su primali Sitagliptin/Metforminklorid Mylan prijavljeni su slučajevi upale gušterače (pankreatitis) (pogledajte dio 4.).

Ukoliko primjetite mjehuriće na koži, to može biti znak stanja koje se zove bulozni pemfigoid. Vaš liječnik može zatražiti da prestanete s uzimanjem lijeka Sitagliptin/Metforminklorid Mylan.

<u>Rizik od laktacidoze</u>
Sitagliptin/Metforminklorid Mylan može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza, osobito ako Vam bubrezi ne rade ispravno. Rizik od razvoja laktacidoze također je povećan uz nekontroliranu šećernu bolest, ozbiljne infekcije, dugotrajno gladovanje ili uzimanje alkohola, dehidraciju (dodatne informacije vidjeti niže), tegobe s jetrom i sva zdravstvena stanja u kojima dio tijela ima smanjenu opskrbu kisikom (kao što je akutna teška srčana bolest).
Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite nakratko uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan ako imate stanje koje može biti povezano s dehidracijom (značajan gubitak tjelesnih tekućina) kao što je jako povraćanje, proljev, vrućica, izloženost toplini ili ako pijete manje tekućine nego obično. Obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan i odmah se obratite liječniku ili otiđite u najbližu bolnicu ako osjetite neke od simptoma laktacidoze, jer to stanje može dovesti do kome.
Simptomi laktacidoze uključuju:
- povraćanje
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- grčeve u mišićima
- opće loše osjećanje uz jaki umor
- otežano disanje
- smanjenu tjelesnu temperaturu i usporen rad srca

Laktacidoza je hitno stanje i mora se liječiti u bolnici.

Odmah se obratite svom liječniku radi daljnjih uputa:
- ako znate da bolujete od nasljedne genetske bolesti koja zahvaća mitohondrije (dijelove stanice koji proizvode energiju) kao što su sindrom MELAS (mitohondrijska encefalopatija, miopatija, laktacidoza i epizode slične moždanom udaru; engl. *Mitochondrial Encephalopathy, myopathy, Lactic acidosis and Stroke-like episodes*) ili šećerna bolest i gluhoća naslijeđeni od majke (engl. *Maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD).

- ako imate neki od sljedećih simptoma nakon što ste počeli uzimati metformin: napadaj, smanjenje kognitivnih sposobnosti, poteškoće s pokretima tijela, simptome koji upućuju na oštećenje živaca (npr. bol ili utrnulost), migrenu i gluhoću.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Sitagliptin/Metforminklorid Mylan:
- ako imate ili ste imali bolest gušterače (kao što je pankreatitis).
- ako imate ili ste imali žučne kamence, ovisnost o alkoholu ili vrlo visoke razine triglicerida (vrsta masnoća) u svojoj krvi. Ove bolesti mogu povećati vjerojatnost da dobijete pankreatitis (pogledajte dio 4.).
- ako imate šećernu bolest tipa 1 koja se ponekad naziva šećernom bolešću ovisnom o inzulinu.
- ako imate ili ste imali alergijsku reakciju na sitagliptin, metformin ili sitagliptin/metforminklorid (pogledajte dio 4.).
- ako sitagliptin/metforminklorid uzimate s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti kao što su sulfonilureja ili inzulin, jer se razine šećera u krvi mogu sniziti ispod normalnih razina (hipoglikemija). Liječnik će možda smanjiti dozu sulfonilureje ili inzulina.

Ako se morate podvrgnuti velikom kirurškom zahvatu, morate prestati uzimati lijek Sitagliptin/Metforminklorid Mylan tijekom i još neko vrijeme nakon zahvata. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Sitagliptin/Metforminklorid Mylan.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, prije uzimanja lijeka Sitagliptin/Metforminklorid Mylan obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Tijekom liječenja lijekom Sitagliptin/Metforminklorid Mylan, liječnik će Vam provjeravati funkciju bubrega najmanje jedanput godišnje ili češće ako ste starija osoba i/ili ako Vam se funkcija bubrega pogoršava.

Djeca i adolescenti
Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne smiju uzimati ovaj lijek.
On nije djelotvoran u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina. Nije poznato je li ovaj lijek siguran i djelotvoran kada ga uzimaju djeca mlađa od 10 godina.

Drugi lijekovi i Sitagliptin/Metforminklorid Mylan
Ako trebate dobiti injekciju kontrastnog sredstva koje sadrži jod u krvnu žilu, na primjer, u sklopu rendgenskog snimanja ili skeniranja, morate prestati uzimati lijek Sitagliptin/Metforminklorid Mylan prije ili u vrijeme injekcije. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Sitagliptin/Metforminklorid Mylan.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Možda ćete češće morati raditi pretrage glukoze u krvi ili testove funkcije bubrega ili će Vam liječnik trebati prilagoditi dozu lijeka Sitagliptin/Metforminklorid Mylan. Osobito je važno spomenuti sljedeće:

- lijekovi (koji se uzimaju kroz usta, udisanjem ili primjenjuju injekcijom) za liječenje upalnih bolesti kao što su astma i artritis (kortikosteroidi)
- lijekovi koji povećavaju stvaranje mokraće (diuretici)
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje boli i upale (NSAIL i COX-2-inhibitori, kao što su ibuprofen i celekoksib)
- određeni lijekovi za liječenje povišenog krvnog tlaka (ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II)
- određeni lijekovi za liječenje bronhalne astme (ß-simpatomimetici)
- kontrastna sredstva koja sadrže jod ili lijekovi koji sadrže alkohol
- neki lijekovi za liječenje želučanih tegoba, poput cimetidina
- ranolazin, lijek za liječenje angine pektoris
- dolutegravir, lijek za liječenje HIV-infekcije

- vandetanib, lijek koji se primjenjuje za liječenje određene vrste karcinoma štitnjače (medularnog karcinoma štitnjače)
- digoksin (za liječenje nepravilnog srčanog ritma i drugih problema sa srcem). Možda će biti potrebno provjeravati razinu digoksina u Vašoj krvi ukoliko se uzima s lijekom Sitagliptin/Metforminklorid Mylan.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan s alkoholom
Izbjegavajte prekomjerni unos alkohola dok uzimate Sitagliptin/Metforminklorid Mylan jer to može povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio "Upozorenja i mjere opreza").

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne smijete uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće. Nemojte uzimati ovaj lijek ako dojite. Pogledajte dio 2. Nemojte uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, pri primjeni sitagliptina prijavljene su omaglica i omamljenost, što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Uzimanje ovog lijeka u kombinaciji s lijekovima koji se zovu sulfonilureje ili s inzulinom, može uzrokovati hipoglikemiju, koja može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima ili rada bez sigurnog oslonca.

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- Uzmite jednu tabletu:
  - dvaput na dan kroz usta
  - s obrocima da smanjite mogućnost želučanih tegoba

- Liječnik će možda trebati povisiti dozu lijeka kako bi kontrolirao Vaš šećer u krvi.

- Ako imate smanjenu funkciju bubrega, liječnik Vam može propisati nižu dozu.

Tijekom liječenja ovim lijekom, morate nastaviti s dijetalnom prehranom koju Vam je preporučio Vaš liječnik i paziti da ravnomjerno rasporedite unos ugljikohidrata kroz cijeli dan.

Mala je vjerojatnost da će ovaj lijek sam sniziti razinu šećera u krvi ispod normalne vrijednosti (hipoglikemija). Međutim, kada se ovaj lijek uzima s lijekom sulfonilureja ili s inzulinom, može dovesti do niskog šećera u krvi i liječnik će možda trebati smanjiti dozu sulfonilureje ili inzulina.

Ako uzmete više Sitagliptin/Metforminklorid Mylan tableta nego što ste trebali
Uzmete li višu dozu ovog lijeka od propisane, odmah se javite svom liječniku. Otiđite u bolnicu ako imate simptome laktacidoze kao što su osjećaj hladnoće i neugode, jaka mučnina ili povraćanje, bol u trbuhu, neobjašnjiv gubitak tjelesne težine, grčevi u mišićima ili ubrzano disanje (pogledajte odlomak „Upozorenja i mjere opreza").

Ako ste zaboravili uzeti Sitagliptin/Metforminklorid Mylan
Propustite li dozu, uzmite je čim se sjetite. Ako se ne sjetite dok nije vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i nastavite s uobičajenim rasporedom. Nemojte uzeti dvostruku dozu ovog lijeka.

Ako prestanete uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan
Nastavite uzimati ovaj lijek sve dok Vam ga liječnik propisuje kako biste šećer u krvi mogli i dalje regulirati. Ne smijete prestati uzimati ovaj lijek ako prethodno niste o tome razgovarali s liječnikom. Ako prestanete uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan, razina šećera u krvi može ponovno porasti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

PRESTANITE uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan i odmah se javite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:
- jake bolove u abdomenu (području trbuha) koji ne prestaju i koji se mogu širiti u leđa, sa ili bez mučnine i povraćanja, jer bi to mogli biti znakovi upale gušterače (pankreatitisa).

Sitagliptin/Metforminklorid Mylan može uzrokovati vrlo rijetku (može se javiti u manje od 1 korisnika na 10 000), ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza (vidjeti dio "Upozorenja i mjere opreza"). Ako Vam se to dogodi, morate **prestati uzimati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan i odmah se obratiti liječniku ili otići u najbližu bolnicu**, jer laktacidoza može dovesti do kome.

Ako dobijete ozbiljnu alergijsku reakciju (učestalost nepoznata), uključujući osip, koprivnjaču, mjehuriće na koži/ljuštenje kože te oticanje lica, usnica, jezika i grla koje može uzrokovati otežano disanje ili gutanje, prestanite uzimati ovaj lijek i odmah se javite liječniku. Liječnik će Vam možda propisati lijek za liječenje alergijske reakcije i neki drugi lijek za liječenje šećerne bolesti.

U nekih bolesnika koji su uzimali metformin nakon dodavanja sitagliptina javile su se sljedeće nuspojave:
Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): nizak šećer u krvi, mučnina, vjetrovi, povraćanje
Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba): bol u trbuhu, proljev, zatvor, omamljenost

Pri istodobnom uzimanju kombinacije sitagliptina i metformina neki su bolesnici na početku liječenja imali proljev, mučninu, vjetrove, zatvor, bol u trbuhu ili su povraćali (učestalost je česta).

Pri istodobnom uzimanju ovog lijeka sa sulfonilurejom, kao što je glimepirid, neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave:
Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): nizak šećer u krvi
Često: zatvor

Pri istodobnom uzimanju ovog lijeka s pioglitazonom neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave:
Često: oticanje šaka ili nogu

Pri istodobnom uzimanju ovog lijeka s inzulinom neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave:
Vrlo često: nizak šećer u krvi
Manje često: suha usta, glavobolja

Neki bolesnici koji su u kliničkim ispitivanjima uzimali samo sitagliptin (jednu od djelatnih tvari lijeka Sitagliptin/Metforminklorid Mylan), kao i bolesnici koji su koristili Sitagliptin/Metforminklorid

Mylan ili sitagliptin, nakon njihova stavljanja u promet, same ili s drugim lijekovima za šećernu bolest, imali su sljedeće nuspojave:
Često: nizak šećer u krvi, glavobolja, infekcija gornjih dišnih puteva, začepljen nos ili curenje iz nosa i grlobolja, osteoartritis, bolovi u rukama ili nogama
Manje često: omaglica, zatvor, svrbež
Rijetko: smanjen broj krvnih pločica
Nepoznata učestalost: problemi s bubrezima (ponekad zahtijevaju dijalizu), povraćanje, bol u zglobovima, bol u mišićima, bol u leđima, intersticijska bolest pluća, bulozni pemfigoid (vrsta mjehurića na koži)

Neki bolesnici koji su uzimali samo metformin imali su sljedeće nuspojave:
Vrlo često: mučnina, povraćanje, proljev, bol u trbuhu i gubitak apetita. Ovi se simptomi mogu pojaviti kad počnete uzimati metformin i obično se povuku.
Često: metalni okus, , snižene ili niske razine vitamina B12 u krvi (simptomi mogu uključivati izraziti umor, bol i crvenilo jezika (glositis), trnce i bockanje (parestezija) ili blijedu ili žutu boju kože). Vaš liječnik može zatražiti da obavite neke pretrage kako bi otkrio uzrok Vaših simptoma jer neki od njih također mogu biti uzrokovani šećernom bolešću ili drugim nepovezanim zdravstvenim problemima.
Vrlo rijetko: hepatitis (problem s Vašom jetrom), koprivnjača, crvenilo kože (osip) ili svrbež

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Sitagliptin/Metforminklorid Mylan

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru ili naljepnici za bočicu i kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Sitagliptin/Metforminklorid Mylan sadrži
- Djelatne tvari su sitagliptin i metformin.
  - Jedna filmom obložena tableta (tableta) od 50 mg/1000 mg sadrži sitagliptinklorid hidrat u količini koja odgovara 50 mg sitagliptina i 1000 mg metforminklorida.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, umrežena karmelozanatrijev, natrijev laurilsulfat, povidon, natrijev stearilfumarat, poli(vinilni alkohol), makrogol, talk, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172) i crni željezov oksid (E172). Pogledajte dio 2 „Sitagliptin/Metforminklorid Mylan sadrži natrij“.

Kako Sitagliptin/Metforminklorid Mylan izgleda i sadržaj pakiranja
Filmom obložena tableta (tableta) od 50 mg/1000 mg je bikonveksna tableta boje breskve do smeđe boje u obliku kapsule s ukošenim rubom, s utisnutom oznakom „M“ s jedne strane i „SM7“ s druge strane tablete.

Lijek Sitagliptin/Metforminklorid Mylan dostupan je u sljedećim oblicima:
- blister pakiranja koja sadrže 14, 56, 98 ili 196 filmom obloženih tableta,

višestruko pakiranje koje sadrži 196 (2 pakiranja s 98) filmom obloženih tableta,
- blister pakiranja s jediničnim dozama koja sadrže 14 x 1, 56 x 1 ili 60 x 1 filmom obloženih tableta,
- pakiranja bočica koja sadrže 90 ili 196 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

Proizvođač(i)
Medis International as, Prumyslova 961/16, Bolatice, 747 23, Češka Republika

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, 2900 Komárom, Mađarska

Mylan Germany GmbH Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe Hessen, 61352, Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark*
Viatris ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti*
Viatris OÜTel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Lietuva*
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge*
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France*
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland*
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
CPO Phamaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija*
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska
Viatris Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland*
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige*
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.