

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Sitagliptin/metforminklorid APC 50 mg/500 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem
Sitagliptin/metforminklorid APC 50 mg/1000 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem
Sitagliptin/metforminklorid APC 100 mg/1000 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sitagliptin/metforminklorid APC 50 mg/500 mg: svaka tableta sadrži 50 mg sitagliptina u obliku sitagliptinklorid hidrata i 500 mg metforminklorida.

Sitagliptin/metforminklorid APC 50 mg/1000 mg: svaka tableta sadrži 50 mg sitagliptina u obliku sitagliptinklorid hidrata i 1000 mg metforminklorida.

Sitagliptin/metforminklorid APC 100 mg/1000 mg: svaka tableta sadrži 100 mg sitagliptina u obliku sitagliptinklorid hidrata i 1000 mg metforminklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s prilagođenim oslobađanjem (tableta).

50 mg/500 mg: narančaste, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete veličine 17,2 mm/8,4 mm.

50 mg/1000 mg: bijele, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete veličine 22,2 mm/ 10,8 mm, s utisnutim "50" na jednoj strani i "1000" na drugoj strani.

100 mg/1000 mg: narančaste, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete veličine 22,2 mm/ 10,8 mm, s utisnutim "100" na jednoj strani i "1000" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sitagliptin/metforminklorid APC je indiciran u odraslih s dijabetesom mellitusom tipa 2:

Sitagliptin/metforminklorid APC indiciran je kao dodatak prehrani i tjelovježbi radi poboljšanja kontrole glikemije u bolesnika koji nisu adekvatno kontrolirani najvišom podnošljivom dozom samog metformina ili onih koji se već liječe kombinacijom sitagliptina i metformina.

Sitagliptin/metforminklorid APC je indiciran u kombinaciji sa sulfonilurejom (tj. trostruka kombinirana terapija) kao dodatak prehrani i tjelovježbi u bolesnika koji nisu adekvatno kontrolirani maksimalnom podnošljivom dozom metformina i sulfonilureje.

Sitagliptin/metforminklorid APC je indiciran kao trostruka kombinirana terapija s agonistom gama receptora koji se aktivira proliferatorom peroksisoma (PPAR γ) (tj. tiazolidindionom) kao dodatak prehrani i tjelovježbi kod bolesnika koji nisu adekvatno kontrolirani najvišom podnošljivom dozom metformina i agonista PPAR γ .

Sitagliptin/metforminklorid APC je također indiciran kao dodatak inzulinu (tj. trostruka kombinirana terapija) kao dodatak prehrani i tjelovježbi radi poboljšanja kontrole glikemije u bolesnika kada stabilna doza inzulina i metformina sami ne pružaju odgovarajuću kontrolu glikemije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu antihiperglikemijske terapije sa Sitagliptin/metforminklorid APC tabletama treba individualizirati na temelju bolesnikovog trenutnog režima, učinkovitosti i podnošljivosti, pri čemu se ne smije prelaziti najviša preporučena dnevna doza od 100 mg sitagliptina i 2000 mg metformina.

Početna doza u bolesnika koji su već liječeni metforminom trebala bi osigurati sitagliptin u dozi od 100 mg i dozu metformina koja se već uzima jednom dnevno.

Bolesnici koji uzimaju dnevnu dozu metformina s trenutnim oslobađanjem, koji se primjenjuje dva puta dnevno, mogu se prebaciti na Sitagliptin/metforminklorid APC jednom dnevno uz istu ukupnu dnevnu dozu metformina.

Sitagliptin/metforminklorid APC 100/1000 jednom dnevno namijenjen je bolesnicima koji su već liječeni dnevnom dozom metformin tableta od 1000 mg (produljeno ili trenutno oslobađanje).

Sitagliptin/metforminklorid APC 50/1000 (jednom dnevno dvije tablete) namijenjen je kao terapija održavanja za bolesnike koji se već liječe dnevnom dozom metformin tableta od 2000 mg (produljeno ili trenutno oslobađanje).

Za bolesnike koji se liječe metformin hidrokloridom (produljeno ili trenutno oslobađanje) u dozi od 1500 mg dnevno, može se predložiti prelazak na jednu tabletu Sitagliptin/metforminklorid APC 50/500 i jednu tabletu Sitagliptin/metforminklorid APC 50/1000 koje se uzimaju istodobno.

Za bolesnike koji se liječe metformin hidrokloridom u dozi iznad 2000 mg dnevno, ne preporučuje se prelazak na Sitagliptin/metforminklorid.

Za bolesnike koji ne podnose Sitagliptin/metforminklorid APC 50/1000 mg dvije tablete jednom dnevno, treba razmotriti primjenu tableta Sitagliptin/metforminklorid APC 50/1000 mg dva puta dnevno, s tim da se obje doze uzimaju uz hranu.

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega ($GFR \geq 90$ ml/min)

Za bolesnike koji nisu adekvatno kontrolirani monoterapijom najvišom podnošljivom dozom metformina

Za bolesnike koji nisu adekvatno kontrolirani samo metforminom, uobičajena početna doza mora biti sitagliptin 100 mg dnevno plus doza metformina koja se već uzima.

Za bolesnike koji prelaze s istodobne primjene sitagliptina i metformina

Za bolesnike koji prelaze s istodobne primjene sitagliptina i metformina, liječenje lijekom Sitagliptin/metforminklorid APC treba započeti s dozom sitagliptina i metformina koji se već uzimaju.

Za bolesnike koji nisu adekvatno kontrolirani dvojnog kombiniranom terapijom s najvišom podnošljivom dozom metformina i sulfonilureje

Doza bi trebala obuhvatiti sitagliptin 100 mg dnevno i dozu metformina sličnu dozi koja se već uzima. Kada se Sitagliptin/metforminklorid APC koristi u kombinaciji sa sulfonilurejom, može biti potrebna niža doza sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (pogledajte dio 4.4).

Za bolesnike koji nisu adekvatno kontrolirani dvojnog kombiniranom terapijom s najvišom podnošljivom dozom metformina i agonista PPAR γ

Doza bi trebala obuhvatiti sitagliptin 100 mg dnevno i dozu metformina sličnu dozi koja se već uzima.

Za bolesnike koji nisu adekvatno kontrolirani dvojnog kombiniranom terapijom s inzulinom i najvišom podnošljivom dozom metformina

Doza bi trebala osigurati sitagliptin 100 mg dnevno i dozu metformina sličnu dozi koja se već uzima. Kada se Sitagliptin/metforminklorid APC koristi u kombinaciji s inzulinom, može biti potrebna niža doza inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (pogledajte dio 4.4).

Za različite doze metformina, Sitagliptin/metforminklorid APC dostupan je u jačinama od 50 mg sitagliptina i 500 mg metformin hidroklorida, 50 mg sitagliptina i 1000 mg metformin hidroklorida ili u jačinama od 100 mg sitagliptina i 1000 mg metformin hidroklorida.

Svi bolesnici trebaju nastaviti s preporučenom prehranom uz odgovarajuću raspodjelu unosa ugljikohidrata tijekom dana.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije [GFR; engl. *Glomerular Filtration Rate*] ≥ 60 ml/min). GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin i najmanje jednom godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnjeg napredovanja oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, bubrežnu funkciju treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

Čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4) treba preispitati prije razmatranja uvođenja metformina u bolesnika s GFR < 60 ml/min.

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Sitagliptin/metforminklorid, umjesto fiksne kombinacije potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno.

GFR mL/min	Metformin (produljeno oslobađanje)	Sitagliptin
60-89	Najviša dnevna doza je 2000 mg. Smanjenje doze može se razmotriti s obzirom na smanjenje bubrežne funkcije.	Najviša dnevna doza je 100 mg.
45-59	Najviša dnevna doza je 2000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu najviše doze.	Najviša dnevna doza je 100 mg.
30-44	Najviša dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu najviše doze.	Najviša dnevna doza je 50 mg.
< 30	Metformin je kontraindiciran.	Najviša dnevna doza je 25 mg.

Oštećenje funkcije jetre

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

Starije osobe

Budući da se metformin i sitagliptin izlučuju putem bubrega, Sitagliptin/metforminklorid APC treba koristiti s oprezom s povećanjem životne dobi. Praćenje bubrežne funkcije potrebno je radi prevencije laktacidoze povezane s metforminom, osobito u starijih osoba (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sitagliptin/metforminklorid APC se ne smije koristiti u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina zbog nedovoljne djelotvornosti. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Sitagliptin/metformin nije ispitivan u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Tablete progutajte cijele s čašom vode. Nemojte žvakati.

Sitagliptin/metforminklorid APC treba primijenjivati uz obroke kako bi se smanjile gastrointestinalne nuspojave povezane s metforminom.

4.3 Kontraindikacije

Sitagliptin/metforminklorid APC 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 ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) (vidjeti dio 4.4);
- s akutnim stanjima koja mogu promijeniti funkciju bubrega kao što su:
 - dehidracija,
 - teška infekcija,
 - šok,
 - intravaskularna primjena kontrastnih sredstava koja sadrže jod (vidjeti dio 4.4);
- s akutnom ili kroničnom bolešću koja može uzrokovati hipoksiju tkiva kao što su:
 - zatajenje srca ili dišnog sustava,
 - nedavni infarkt miokarda,
 - šok;
- s oštećenjem funkcije jetre;
- s akutnom alkoholnom intoksikacijom, alkoholizmom;
- koji doje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

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

Akutni pankreatitis

Primjena inhibitora DPP-4 povezana je s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Bolesnike je potrebno obavijestiti o karakterističnom simptomu akutnog pankreatitisa: trajnim, jakim bolovima u abdomenu. Uočeno je povlačenje pankreatitisa nakon prestanka uzimanja sitagliptina (s ili bez potpunog liječenja), ali su prijavljeni vrlo rijetki slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragijskog pankreatitisa i/ili smrti. Ako se sumnja na pankreatitis, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Sitagliptin/metforminklorid APC i drugih potencijalno sumnjivih lijekova; ako se potvrdi akutni pankreatitis, liječenje lijekom Sitagliptin/metforminklorid APC ne smije se ponovno započeti. Potreban je oprez u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Laktacidoza

Laktacidoza, rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće se javlja kod akutnog pogoršanja bubrežne funkcije ili kardiorespiratorne bolesti ili sepse. Kod akutnog pogoršanja bubrežne funkcije dolazi do nakupljanja metformina te se povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (jako povraćanje, proljev, vrućica ili smanjen unos tekućine), primjena metformina mora se privremeno prekinuti i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

Primjena lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i nesteroidni protuupalni lijekovi) mora se oprezno započeti u bolesnika koji se liječe metforminom.

Ostali čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neadekvatno kontrolirani dijabetes, ketoza, dugotrajno gladovanje i sva stanja povezana s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnike i/ili njegovatelje mora se obavijestiti o riziku od laktacidoze. Laktacidozu karakterizira acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik mora prestati uzimati metformin i odmah potražiti liječničku pomoć. Dijagnostički laboratorijski nalazi su sniženi pH krvi ($< 7,35$), povećana razina laktata u plazmi ($> 5 \text{ mmol/L}$) i povećan anionski procjep i 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.

Bubrežna funkcija

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

Hipoglikemija

Bolesnici koji primaju Sitagliptin/metforminklorid APC u kombinaciji sa sulfonilurejom ili s inzulinom mogu biti izloženi riziku od hipoglikemije. Stoga može biti potrebno smanjiti 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 ekfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom. Ove reakcije nastupile su unutar prva 3 mjeseca nakon početka liječenja sitagliptinom, a u nekim slučajevima prijavljene su nakon prve doze. Ako se sumnja na reakciju preosjetljivosti, Sitagliptin/metforminklorid APC treba prekinuti, procijeniti druge moguće uzroke i uvesti alternativno liječenje dijabetesa (vidjeti dio 4.8).

Bulozni pemfigoid

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je bulozni pemfigoid u bolesnika koji su uzimali inhibitore DPP-4 uključujući sitagliptin. Ako se sumnja na bulozni pemfigoid, primjenu lijeka Sitagliptin/metforminklorid APC treba prekinuti.

Kirurški zahvat

Primjena lijeka Sitagliptin/metforminklorid APC mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. Terapija se može ponovno započeti najkasnije 48 sati nakon kirurškog zahvata ili nastavka peroralne prehrane i pod uvjetom da je bubrežna funkcija ponovno procijenjena i utvrđeno da je stabilna.

Primjena jodiranog kontrastnog sredstva

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što rezultira nakupljanjem metformina i povećanim rizikom od laktacidoze. Primjenu lijeka Sitagliptin/metforminklorid APC 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 bubrežna funkcija ponovno procijenjena i utvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Promjena kliničkog statusa bolesnika s prethodno kontroliranim dijabetesom tipa 2

U bolesnika s dijabetesom tipa 2 koji je prethodno dobro kontroliran primjenom lijeka Sitagliptin/metforminklorid APC, a koji razvije laboratorijske nalaze koji odstupaju od normalnih vrijednosti ili kliničku bolest (osobito nejasnu i loše definiranu bolest) treba odmah potražiti znakove ketoacidoze ili laktacidoze. Procjena mora uključivati određivanje elektrolita i ketona u serumu, glukozu u krvi i, ako je indicirano, pH krvi, razine laktata, piruvata i metformina. Ako se pojavi acidoza bilo kojeg oblika, liječenje se mora odmah prekinuti i poduzeti druge odgovarajuće korektivne mjere.

Sitagliptin/metforminklorid APC sadrži natrij

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena višekratnih doza sitagliptina i metformina nije značajno promijenila farmakokinetiku ni sitagliptina ni metformina u bolesnika s dijabetesom tipa 2.

Farmakokinetička ispitivanja interakcija lijekova s lijekom Sitagliptin/metforminklorid APC nisu provedena; međutim, takva su ispitivanja provedena s pojedinačnim djelatnim tvarima, sitagliptinom i metforminom.

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Alkohol

Alkoholna intoksikacija povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Jodirana kontrastna sredstva

Primjena lijeka Sitagliptin/metforminklorid APC mora se prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i ne smije se ponovno započeti do najmanje 48 sati nakon toga, pod uvjetom da je bubrežna funkcija ponovno procijenjena i utvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)

Kombinacije koje zahtijevaju mjere opreza za uporabu

Neki lijekovi mogu negativno 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, posebno diuretike petlje. Prilikom uvođenja ili primjene takvih lijekova u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega.

Istodobna primjena lijekova koji ometaju zajedničke bubrežne tubularne transportne sustave uključene u eliminaciju metformina putem bubrega (npr., inhibitori transportera organskih kationa-2 [OCT2; engl. *Organic Cationic Transporter-2*] / transportera za ekstruziju više lijekova i toksina [MATE; engl. *Multidrug And Toxin Extrusion*] kao što su ranolazin, vandetanib, dolutegravir i cimetidin) može povećati sustavnu izloženost metforminu i rizik od laktacidoze. Razmotrite prednosti i rizike istodobne primjene. Treba razmotriti pomno praćenje kontrole glikemije, prilagodbu doze unutar preporučene doze i promjene u liječenju dijabetesa kada se takvi proizvodi istodobno primjenjuju.

Glukokortikoidi (koji se daju sistemskim i lokalnim putem), beta-2-agonisti i diuretici imaju intrinzičnu hiperglikemijsku aktivnost. Bolesnika je potrebno informirati i provoditi češće mjerenje glukoze u krvi, osobito na početku liječenja takvim lijekovima. Ako je potrebno, dozu antihiperglikemijskog lijeka treba prilagoditi tijekom terapije drugim lijekom i nakon njegovog prekida.

ACE inhibitori mogu smanjiti razinu glukoze u krvi. Ako je potrebno, dozu antihiperglikemijskog lijeka treba prilagoditi tijekom terapije drugim lijekom i nakon njegovog prekida.

Učinci drugih lijekova na sitagliptin

Dolje opisani *in vitro* i klinički podaci ukazuju na to da je rizik za klinički značajne interakcije nakon istodobne primjene drugih lijekova nizak.

In vitro istraživanja su pokazala da je primarni enzim odgovoran za ograničeni metabolizam sitagliptina CYP3A4, uz doprinos CYP2C8. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, metabolizam, uključujući i onaj putem CYP3A4, igra samo malu ulogu u klirensu sitagliptina. Metabolizam može igrati značajniju ulogu u eliminaciji sitagliptina u slučaju teškog oštećenja bubrega ili terminalne bubrežne bolesti (ESRD). Iz tog razloga, moguće je da potentni inhibitori CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromicin) mogu promijeniti farmakokinetiku sitagliptina u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ili ESRD. 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 za p-glikoprotein i organski anionski transporter-3 (OAT3). Probenecid je inhibirao transport sitagliptina *in vitro* posredovan OAT3, iako se smatra da je rizik od klinički značajnih interakcija nizak. Nije ispitana istodobna primjena inhibitora OAT3 *in vivo*.

Ciklosporin: Provedeno je ispitivanje kako bi se procijenio učinak ciklosporina, potentnog inhibitora p-glikoproteina, na farmakokinetiku sitagliptina. Istodobna primjena jedne oralne doze sitagliptina od 100 mg i jedne oralne doze ciklosporina od 600 mg povećala je AUC i C_{max} sitagliptina za približno 29%, odnosno 68%. Te promjene u farmakokinetici sitagliptina nisu se smatrale klinički značajnima. Bubrežni klirens sitagliptina nije značajno promijenjen. Stoga se ne bi očekivale značajne interakcije s drugim inhibitorima p-glikoproteina.

Učinci sitagliptina na druge lijekove

Digoksin: Sitagliptin je imao mali učinak na koncentraciju digoksina u plazmi. Nakon primjene 0,25 mg digoksina istodobno sa 100 mg sitagliptina dnevno tijekom 10 dana, AUC digoksina u plazmi povećan je u prosjeku za 11%, a C_{max} u plazmi u prosjeku za 18%. Ne preporučuje se prilagodba doze digoksina. Međutim, bolesnike s rizikom od toksičnosti digoksina potrebno je nadzirati kada se sitagliptin i digoksin daju istodobno.

Podaci *in vitro* pokazuju 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* dokaze niske sklonosti izazivanju interakcija sa supstratima CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 organskog kationskog transporta (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 pri visokim dozama sitagliptina (vidjeti dio 5.3).

Ograničena količina podataka sugerira da uporaba metformina u trudnica nije povezana s povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija. Istraživanja na životinjama s metforminom ne ukazuju na štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija ili fetusa, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti također dio 5.3).

Sitagliptin/metforminklorid APC se ne smije koristiti tijekom trudnoće. Ako bolesnica želi zatrudnjeti ili ako dođe do trudnoće, liječenje treba prekinuti i bolesnicu prebaciti na liječenje inzulinom što je prije moguće.

Dojenje

Nisu provedena istraživanja kombinacije djelatnih tvari ovog lijeka na životinjama u laktaciji. Istraživanja provedena s pojedinačnim djelatnim tvarima pokazala su da se i sitagliptin i metformin izlučuju u mlijeko štakora u laktaciji. Metformin se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Nije poznato izlučuje li se sitagliptin u majčino mlijeko. Sitagliptin/metforminklorid APC se stoga ne smije primijenjivati u žena koje doje (vidjeti dio 4.3)

Plodnost

Podaci iz istraživanja na životinjama ne upućuju na utjecaj liječenja sitagliptinom na plodnost mužjaka i ženki. Nema podataka u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sitagliptin/metforminklorid APC ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, treba uzeti u obzir da su kod sitagliptina zabilježene omaglica i somnolencija.

Osim toga, bolesnike treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kada se Sitagliptin/metforminklorid APC koristi u kombinaciji sa sulfonilurejom ili s inzulinom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nisu provedena terapijska klinička ispitivanja s tabletama Sitagliptin/metforminklorid, no dokazana je bioekvivalencija lijeka Sitagliptin/metforminklorid APC s istodobno primijenjenim sitagliptinom i metforminom (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%).

Sitagliptin i metformin

Tablični popis nuspojava

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 ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Nuspojava	Učestalost nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
trombocitopenija	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	
reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke odgovore ^{*,†}	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	
hipoglikemija [†]	Često
Poremećaji živčanog sustava	
somnolencija	Manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
intersticijska bolest pluća [*]	Nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	
proljev	Manje često
mučnina	Često
flatulencija	Često
konstipacija	Manje često
bol u gornjem dijelu abdomena	Manje često
povraćanje	Često
akutni pankreatitis ^{*,†,‡}	Nepoznato

hemoragijski i nekrotizirajući pankreatitis sa ili bez smrtnog ishoda ^{*,†}	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
pruritus [*]	Manje često
angioedem ^{*,†}	Nepoznato
osip ^{*,†}	Nepoznato
urtikarija ^{*,†}	Nepoznato
kožni vaskulitis ^{*,†}	Nepoznato
eksfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom ^{*,†}	Nepoznato
bulozni pemfigoid [*]	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
artralgiya [*]	Nepoznato
mialgiya [*]	Nepoznato
bol u ekstremitetima [*]	Nepoznato
bol u leđima [*]	Nepoznato
artropatija [*]	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
poremećaj funkcije bubrega [*]	Nepoznato
akutno zatajenje bubrega [*]	Nepoznato

^{*}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 su nuspojave opažene češće u ispitivanjima kombinirane primjene sitagliptina i metformina s drugim lijekovima protiv 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 sa pioglitazonom) i glavobolju i suha usta (manje česta s inzulinom).

Sitagliptin

U monoterapijskim ispitivanjima, sitagliptin od 100 mg jedanput na dan u usporedbi s placebom, prijavljene nuspojave bile su glavobolja, hipoglikemija, konstipacija i omaglica.

Među tim bolesnicima, nuspojave prijavljene bez obzira na uzročnu vezu s lijekom koje su se javljale u najmanje 5% bolesnika uključivale su infekciju gornjih dišnih putova i nazofaringitis. Osim toga, prijavljeni su osteoartritis i bol u ekstremitetima uz kategoriju učestalosti manje često (>0,5% više među korisnicima sitagliptina nego u kontrolnoj skupini).

Metformin

Gastrointestinalni simptomi prijavljivani su vrlo često u kliničkim ispitivanjima i primjeni metformina nakon stavljanja u promet. Gastrointestinalni simptomi kao što su mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu i gubitak apetita javljaju se najčešće tijekom početka terapije i u većini slučajeva prolaze spontano. Dodatne nuspojave povezane s metforminom uključuju metalni okus (često); laktacidoza, poremećaji funkcije jetre, hepatitis, urtikarija, eritem i svrbež (vrlo rijetko). Dugotrajno liječenje

metforminom povezano je sa smanjenjem apsorpcije vitamina B12 što vrlo rijetko može rezultirati klinički značajnim nedostatkom vitamina B12 (npr. megaloblastična anemija). Kategorije učestalosti temelje se na informacijama dostupnim u Sažetku svojstava lijeka za metformin koji je dostupan na tržištu Europske Unije.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima sitagliptina/metformina u pedijatrijskih bolesnika s dijabetesom mellitus tipa 2 u dobi od 10 do 17 godina, profil nuspojava općenito je bio usporediv s onim uočenim u odraslih. U pedijatrijskih bolesnika sitagliptin je bio povezan s povećanim rizikom od hipoglikemije neovisno o tome jesu li primali inzulin kao osnovnu terapiju ili ne.

Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti TECOS

Ispitivanje za procjenu kardiovaskularnih ishoda kod primjene sitagliptina (TECOS; engl. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) uključivalo je 7332 bolesnika liječenih sitagliptinom, 100 mg dnevno (ili 50 mg dnevno ako je početni eGFR bio ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) i 7339 bolesnika liječenih placebom u populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje.

Oba su liječenja bila dodatak uobičajenom liječenju usmjerenom na regionalne standarde za čimbenike rizika za HbA_{1c} i faktore kardiovaskularnog (KV) rizika. Ukupna incidencija ozbiljnih nuspojava u bolesnika koji su primali sitagliptin bila je slična onoj u bolesnika koji su primali placebo.

U populaciji s namjerom liječenja, među bolesnicima koji su na početku uzimali inzulin i/ili sulfonilureju, incidencija teške hipoglikemije bila je 2,7% u bolesnika liječenih sitagliptinom i 2,5% u bolesnika liječenih placebom; među bolesnicima koji na početku nisu koristili inzulin i/ili sulfonilureju, incidencija teške hipoglikemije bila je 1,0% u bolesnika liječenih sitagliptinom i 0,7% u bolesnika liječenih placebom. Incidencija neovisno potvrđenih događaja pankreatitisa bila je 0,3% u bolesnika liječenih sitagliptinom i 0,2% u bolesnika liječenih placebom.

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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja zdravim ispitanicima davane su pojedinačne doze do 800 mg sitagliptina. Minimalno produljenje QTc intervala, koje se ne smatra klinički relevantnim, uočeno je u jednom ispitivanju pri primjeni doze od 800 mg sitagliptina. U kliničkim ispitivanjima nema iskustva s dozama iznad 800 mg. U ispitivanjima višekratnih doza faze I nisu uočene kliničke značajne nuspojave povezane s dozom sitagliptina s dozama do najviše 600 mg na dan tijekom razdoblja do najdulje 10 dana i 400 mg na dan tijekom najdulje 28 dana.

Predoziranje velikim dozama metformina (ili istovremeni rizici od laktacidoze) može dovesti do laktacidoze koja zahtijeva hitnu medicinsku pomoć i mora se liječiti u bolnici. Najučinkovitija metoda za uklanjanje laktata i metformina je hemodijaliza.

U kliničkim ispitivanjima, približno 13,5% doze uklonjeno je hemodijalizom u trajanju od 3 do 4 sata. Ako je klinički prikladno, može se razmotriti produljena hemodijaliza. Nije poznato može li se sitagliptin ukloniti peritonealnom dijalizom.

U slučaju predoziranja, razumno je primijeniti uobičajene potporne mjere, npr. ukloniti neapsorbirani materijal iz gastrointestinalnog trakta, uvesti kliničko praćenje (uključujući i elektrokardiogram) i uvesti potpurnu terapiju ako je potrebno.

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 APC kombinira dva antihyperglikemijska lijeka s komplementarnim mehanizmima djelovanja za poboljšanje kontrole glikemije u bolesnika s dijabetesom tipa 2: sitagliptin hidroklorid, inhibitor dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4) i metforminklorid, lijek iz skupine bigvanida.

Sitagliptin

Mehanizam djelovanja

Sitagliptin hidroklorid je aktivan, snažan i visoko selektivan oralni inhibitor enzima dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4) za liječenje dijabetesa tipa 2. DPP-4 inhibitori pripadaju skupini lijekova koji djeluju kao pojačivači inkretina. Inhibiranjem enzima DPP-4, sitagliptin povećava razinu dvaju poznatih aktivnih inkretinskih hormona, glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1; engl. *Glucagon-Like Peptide-1*) i inzulinotropnog polipeptida ovisnog o glukozi (GIP; engl. *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*). Inkretini su dio endogenog sustava uključenog u fiziološku regulaciju homeostaze glukoze. Kada su koncentracije glukoze u krvi normalne ili povišene, GLP-1 i GIP povećavaju sintezu inzulina i oslobađanje iz beta stanica gušterače. GLP-1 također smanjuje lučenje glukagona iz alfa stanica gušterače, što dovodi do smanjene proizvodnje glukoze u jetri. Kada je razina glukoze u krvi niska, oslobađanje inzulina nije pojačano i lučenje glukagona nije potisnuto. Sitagliptin je potentan i visoko selektivan inhibitor enzima DPP-4 i ne inhibira blisko povezane enzime DPP-8 ili DPP-9 u terapijskim koncentracijama. Sitagliptin se razlikuje po kemijskoj strukturi i farmakološkom djelovanju od analoga GLP-1, inzulina, sulfonilureje ili meglitinida, bigvanida, agonista gama receptora aktiviranog proliferatorom peroksisoma (PPAR γ), inhibitora alfa-glukozidaze i analoga amilina.

U dvodnevnom ispitivanju na zdravim ispitanicima, sam sitagliptin je povećao koncentraciju aktivnog GLP-1, dok je sam metformin povećao koncentraciju aktivnog i ukupnog GLP-1 u sličnoj mjeri. Istodobna primjena sitagliptina i metformina imala je aditivni učinak na koncentraciju aktivnog GLP-1. Sitagliptin, ali ne i metformin, povećava koncentraciju aktivnog GIP-a.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Općenito, sitagliptin je poboljšao kontrolu glikemije kada se koristio kao monoterapija ili u kombiniranom liječenju u odraslih bolesnika s dijabetesom tipa 2.

U kliničkim ispitivanjima, sitagliptin je kao monoterapija poboljšao kontrolu glikemije uz značajno smanjenje hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) te glukoze natašte i nakon jela. Smanjenje glukoze u plazmi natašte (FPG; engl. *Fasting Plasma Glucose*) uočeno je nakon 3 tjedna, prve vremenske točke u kojoj je mjeren FPG. Uočena incidencija hipoglikemije u bolesnika liječenih sitagliptinom bila je slična onoj u skupini koja je primala placebo. Tjelesna težina nije porasla u odnosu na početnu vrijednost uz terapiju sitagliptinom. Uočena su poboljšanja u zamjenskih markera funkcije beta stanica, uključujući procjena modela homeostaze (HOMA- β ; engl. *Homeostasis Model Assessment- β*), omjer proinzulina i inzulina i mjere odgovora beta stanica iz često uzorkovanog testa tolerancije na obrok.

Ispitivanja sitagliptina u kombinaciji s metforminom

U 24-tjednom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju za procjenu djelotvornosti i sigurnosti dodavanja sitagliptina od 100 mg jednom dnevno postojećem liječenju metforminom, sitagliptin je značajno poboljšao glikemijske parametre u usporedbi s placebo. Promjena tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost bila je slična za bolesnike liječene sitagliptinom i onih koji su primali placebo. U ovom ispitivanju zabilježena je slična incidencija hipoglikemije u bolesnika liječenih sitagliptinom odnosno placebo.

U 24-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju čimbenika početne terapije, sitagliptin u dozi od 50 mg dva puta dnevno u kombinaciji s metforminom (500 mg ili 1000 mg dvaput dnevno) doveo je do značajnog poboljšanja glikemijskih parametara u usporedbi s bilo kojom monoterapijom. Smanjenje

tjelesne težine u skupini koja je primala kombinaciju sitagliptina i metformina bilo je slično onom uočenom u skupini koja je uzimala samo s metformin ili placebo; nije bilo promjene u odnosu na početnu vrijednost u bolesnika koji su uzimali samo sitagliptin. Incidencija hipoglikemije bila je slična u svim liječenim skupinama.

Ispitivanje sitagliptina u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom

24-tjedno placebo kontrolirano ispitivanje osmišljeno je za procjenu djelotvornosti i sigurnosti sitagliptina (100 mg jednom dnevno) kao dodatka liječenju glimepiridom (sam ili u kombinaciji s metforminom). Dodatak sitagliptina glimepiridu i metforminu doveo je do značajnog poboljšanja glikemijskih parametara.

Bolesnici liječeni sitagliptinom imali su umjereno povećanje tjelesne težine (+1,1 kg) u usporedbi s onima koji su primali placebo.

Ispitivanje sitagliptina u kombinaciji s metforminom i agonistom PPAR γ .

26-tjedno placebo kontrolirano ispitivanje osmišljeno je za procjenu djelotvornosti i sigurnosti primjene sitagliptina (100 mg jednom dnevno) dodanog kombinaciji pioglitazona i metformina. Dodatak sitagliptina pioglitazonu i metforminu doveo je do značajnog poboljšanja glikemijskih parametara. Promjena tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost bila je slična za bolesnike liječene sitagliptinom u odnosu na 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

24-tjedno placebo kontrolirano ispitivanje osmišljeno je za procjenu djelotvornosti i sigurnosti sitagliptina (100 mg jednom dnevno) dodanog inzulinu (u stabilnoj dozi tijekom najmanje 10 tjedana) s ili bez metformina (najmanje 1500 mg). U bolesnika koji su uzimali prethodno miješani inzulin, srednja vrijednost dnevne doze bila je 70,9 U/dan. U bolesnika koji su uzimali inzulin koji nije prethodno miješan (srednje/dugodjelujući) srednja dnevna doza bila je 44,3 U/dan. Podaci za 73% bolesnika koji su uzimali metformin prikazani su u Tablici 2.

Dodavanje sitagliptina inzulinu omogućilo je značajna poboljšanja glikemijskih parametara. Nije bilo značajne promjene tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost ni u jednoj skupini.

Tablica 2: Rezultati HbA_{1c} u placebo kontroliranim ispitivanjima kombinirane terapije sitagliptina i metformina*

Ispitivanje	Srednja vrijednost početnog HbA _{1c} (%)	Srednja vrijednost promjene u odnosu na početni HbA _{1c} (%)	Srednja vrijednost promjene HbA _{1c} (%) nakon korekcije u odnosu na placebo (95% CI)
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno dodan dotadašnjoj terapiji metforminom [†] (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8; -0,5)
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno dodan dotadašnjoj terapiji glimepiridom i metforminom [†] (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1; -0,7)
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno dodan dotadašnjoj terapiji pioglitazonom + metforminom [¶] (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0; -0,5)

Sitagliptin 100 mg jednom dnevno dodan dotadašnjoj terapiji inzulinom + metforminom (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7, -0,4)
Početna terapija (dva puta dnevno): Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8; -1,3)
Početna terapija (dva puta dnevno): Sitagliptin 50 mg + metformin 1,000 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 antihyperglikemijskoj terapiji i vrijednostima na početku liječenja.

[‡] $p < 0.001$ u usporedbi s placebom ili placebom + kombiniranim liječenjem.

^{*} HbA_{1c} (%) u 24. tjednu

[†] HbA_{1c} (%) u 26. tjednu

[§] Srednje vrijednosti najmanjih kvadrata prilagođene za primjenu inzulina pri 1. posjeti (prethodno miješani naspram nepromiješanog [srednje ili dugodjelujuć] inzulina i vrijednosti na početku liječenja).

U 52-tjednom ispitivanju, koje je uspoređivalo djelotvornost i sigurnost dodavanja sitagliptina 100 mg jednom dnevno ili glipizida (sulfonilureje) u bolesnika s neadekvatnom kontrolom glikemije monoterapijom metforminom, sitagliptin i glipizid bili su slični u smanjenju HbA_{1c} (-0,7% srednja vrijednost promjena u odnosu na početne vrijednosti u 52. tjednu, s početnim HbA_{1c} od približno 7,5% u obje skupine). Srednja vrijednost doza glipizida korištena u usporednoj skupini bila je 10 mg na dan s približno 40% bolesnika kojima je tijekom ispitivanja bila potrebna doza glipizida od ≤ 5 mg/dan. Međutim, više bolesnika u skupini liječenoj sitagliptinom prekinulo je liječenje zbog nedostatka djelotvornosti u odnosu na skupinu koja je primala glipizid. Bolesnici liječeni sitagliptinom pokazali su značajno smanjenje srednje vrijednosti tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost (-1,5 kg) u usporedbi sa značajnim povećanjem tjelesne težine u bolesnika koji su primali glipizid (+1,1 kg). U ovom ispitivanju, omjer proinzulina i inzulina, pokazatelj učinkovitosti sinteze i oslobađanja inzulina, poboljšao se sa sitagliptinom i pogoršao pri liječenju glipizidom. Incidencija hipoglikemije u skupini koja je primala sitagliptin (4,9%) bila je značajno niža od one u skupini koja je primala glipizid (32,0%).

24-tjedno placebo kontrolirano ispitivanje koje je uključivalo 660 bolesnika osmišljeno je kako bi se procijenila djelotvornost sitagliptina u uštedi inzulina i sigurnost primjene sitagliptina (100 mg jedanput na dan) dodanog glargin inzulinu s metforminom (najmanje 1500 mg) ili bez metformina tijekom intenziviranja terapije inzulinom. Među bolesnicima koji su uzimali metformin, početni HbA_{1c} iznosio je 8,70%, a početna doza inzulina bila je 37 IU/dan. Bolesnicima su dane upute da titriraju svoju dozu glargin inzulina na temelju vrijednosti glukoze natašte. Među bolesnicima koji su uzimali metformin, u 24. tjednu povećanje dnevne doze inzulina bilo je 19 IU/dan u bolesnika liječenih sitagliptinom i 24 IU/dan u bolesnika koji su primali placebo. Smanjenje HbA_{1c} u bolesnika liječenih sitagliptinom, metforminom i inzulinom iznosilo je -1,35% u usporedbi s -0,90% u bolesnika liječenih placebo, 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 te 37,8% u bolesnika liječenih placebo, metforminom i inzulinom. Razlika je uglavnom nastala zbog većeg postotka bolesnika u placebo skupini 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 učinkom, koji snižava i bazalne i vrijednosti glukoze u plazmi nakon obroka. Ne potiče lučenje inzulina i stoga ne uzrokuje hipoglikemiju.

Metformin može djelovati putem tri mehanizma:

- smanjenjem proizvodnje glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize
- u mišićima, umjerenim povećanjem osjetljivosti na inzulin, poboljšanjem pohrane i iskorištavanjem glukoze u perifernim tkivima
- odgađanjem crijevne apsorpcije glukoze.

Metformin stimulira intracelularnu sintezu glikogena djelovanjem na glikogen sintazu. Metformin povećava transportni kapacitet specifičnih vrsta membranskih transportera glukoze (GLUT-1 i GLUT-4).

Klinička djelotvornost i sigurnost

U ljudi, neovisno o svom djelovanju na glikemiju, metformin ima povoljan učinak na metabolizam lipida. To se pokazalo primjenom terapijskih doza u kontroliranim, srednjoročnim ili dugotrajnim kliničkim ispitivanjima: metformin smanjuje razinu ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida.

Prospektivno randomizirano ispitivanje (UKPDS) utvrdilo je dugoročnu korist intenzivne kontrole glukoze u krvi kod dijabetesa tipa 2. Analiza rezultata za bolesnike s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom, nakon neuspjeha liječenjem samo dijetom, pokazala je:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje komplikacije povezane s dijabetesom u skupini koja je primala metformin (29,8 događaja/1000 bolesnik-godina) u odnosu na skupinu koja je bila samo na dijeti (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina), $p=0,0023$ i u odnosu na objedinjene podatke za skupine koje su uzimale samo sulfonilureju ili primjenjivale samo monoterapiju inzulinom (40,1 događaja/1000 bolesnik-godina), $p=0,0034$
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od smrtnosti povezane s dijabetesom: metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina, skupina samo na dijeti 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina, $p=0,017$
- značajno smanjenje apsolutnog rizika ukupne smrtnosti: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina naspram skupine koje je bila samo na dijeti 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina, ($p=0,011$) i u odnosu na objedinjene podatke za skupine koje su uzimale samo sulfonilureju ili primjenjivala samo monoterapiju inzulinom 18,9 događaja/1000 bolesnik-godina ($p=0,021$)
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 bolesnik-godina, skupina samo na dijeti 18 događaja/1000 bolesnik-godina, ($p=0,01$).

TECOS je bilo randomizirano ispitivanje na 14 671 bolesnika u populaciji predviđenoj za liječenje s $HbA_{1c} \geq 6,5$ do $8,0\%$ i utvrđenom KV bolešću koji su primali sitagliptin (7332) u dozi od 100 mg dnevno (ili 50 mg dnevno ako je početni eGFR bio ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) ili placebo (7339) dodan standardnom liječenju usmjerenom na regionalne standardne vrijednosti HbA_{1c} i faktore KV rizika. Bolesnici s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² nisu smjeli biti uključeni u ispitivanje. Ispitivana populacija uključivala je 2004 bolesnika u dobi od ≥ 75 godina i 3324 bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Tijekom ispitivanja, ukupna procijenjena srednja vrijednost (SD) razlike u vrijednosti HbA_{1c} između skupine liječene sitagliptinom i skupine koje je primala placebo bila 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, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar bez smrtnog ishoda; prvo pojavljivanje pojedinačnih komponenti primarne mjere ishoda; smrt zbog bilo kojeg uzroka; i hospitalizacija 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		Omjer rizika (95% CI)	p- vrijednost †
	N (%)	Stopa incidencije na 100 bolesnik- godina*	N (%)	Stopa incidencije na 100 bolesnik- godina *		
Analiza u populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje						
Broj bolesnika	7332		7339			
Primarna kompozitnamjera 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		
Sekundarna kompozitna mjera ishoda (smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3.6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
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 $100 \times (\text{ukupan broj bolesnika s } \geq 1 \text{ događaja tijekom primjenjivog razdoblja izloženosti po ukupnom broju bolesnik-godina praćenja})$.

† Temeljeno na Cox modelu stratificiranom po regijama. Za kompozitne mjere ishoda, p-vrijednosti odgovaraju ispitivanju neinferiornosti kojim se želi dokazati da je omjer rizika manji od 1,3. Za sve ostale mjere ishoda, p-vrijednosti odgovaraju ispitivanju razlika u omjerima rizika.

‡ 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 sa sitagliptin/metformin hidrokloridom u svim podskupinama pedijatrijske populacije za diabetes mellitus tipa 2.

Sigurnost i djelotvornost dodavanja sitagliptina u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina s dijabetesom tipa 2 i neadekvatnom kontrolom glikemije na metforminu s ili bez inzulina procijenjena je u dva ispitivanja u trajanju od 54 tjedna. Dodatak sitagliptina (primijenjen kao sitagliptin + metformin ili sitagliptin + metformin s produženim oslobađanjem (XR)) uspoređivao s dodatkom placeba metforminu ili metforminu XR. Dok je superiornost smanjenja HbA1c dokazana za sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR u odnosu na metformin u 20. tjednu u zajedničkoj analizi ovih dvaju ispitivanja, rezultati pojedinačnih ispitivanja bili su nedosljedni. Nadalje, nije uočena veća učinkovitost za sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR u usporedbi s metforminom u 54. tjednu. Stoga se zbog nedovoljne djelotvornosti sitagliptin/metformin ne smije koristiti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina (vidjeti dio 4.2. informacije o pedijatrijskoj upotrebi).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sitagliptin/metforminklorid

Ispitivanje bioekvivalencije u zdravih ispitanika pokazalo je da su kombinirane tablete Sitagliptin/metforminklorid APC (sitagliptin hidroklorid/metformin hidroklorid) bioekvivalentne istodobnoj primjeni pojedinačnih tableta sitagliptinfosfata i metformin hidroklorida.

Sljedeće izjave odražavaju farmakokinetička svojstva pojedinačnih djelatnih tvari lijeka Sitagliptin/metforminklorid.

Sitagliptin

Apsorpcija

Nakon oralne primjene doze od 100 mg u zdravih ispitanika, sitagliptin se brzo apsorbira, s vršnom koncentracijom u plazmi (medijan $T_{\max}$) 1 do 4 sata nakon doze; srednji AUC sitagliptina u plazmi bila je $8.52 \mu\text{M}\cdot\text{hr}$, $C_{\max}$ bila je 950 nM. Apsolutna bioraspoloživost sitagliptina je približno 87%. Budući da istodobna primjena obroka s visokim udjelom masti sa sitagliptinom nije utjecala na farmakokinetiku, sitagliptin se može uzimati s hranom ili bez nje.

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

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže nakon jedne intravenske primjene doze sitagliptina od 100 mg u zdravih ispitanika iznosi približno 198 litara. Udio sitagliptina reverzibilno vezanog na proteine plazme je nizak (38%).

Biotransformacija

Sitagliptin se primarno eliminira nepromijenjen urinom, a tek manji dio se metabolizira. Približno 79% sitagliptina se izlučuje nepromijenjeno urinom.

Nakon peroralne doze [^{14}C] sitagliptina, približno 16% radioaktivnosti izlučilo se u obliku metabolita sitagliptina. Šest metabolita otkriveno je u razini tragova i ne očekuje se da će doprinijeti 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.

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

Eliminacija sitagliptina se primarno odvija putem izlučivanja bubrežima i uključuje aktivnu tubularnu sekreciju. Sitagliptin je supstrat humanog organskog anionskog transportera-3 (hOAT-3), koji bi mogao biti uključen u eliminaciju sitagliptina bubrežima. Klinička važnost hOAT-3 u transportu sitagliptina nije utvrđena. Sitagliptin je također supstrat p-glikoproteina, koji također može biti uključen u posredovanje eliminacije sitagliptina bubrežima. Međutim, ciklosporin, inhibitor p-glikoproteina, nije smanjio bubrežni klirens sitagliptina. Sitagliptin nije supstrat za prijenosnike OCT2, OAT1 ili PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin nije inhibirao transport posredovan OAT3 ($\text{IC}_{50}=160\ \mu\text{M}$) ili p-glikoproteinom (do $250\ \mu\text{M}$) pri terapijski značajnim koncentracijama u plazmi. U kliničkom ispitivanju sitagliptin je imao mali učinak na koncentraciju digoksina u plazmi, što ukazuje da bi sitagliptin mogao biti blagi inhibitor p-glikoproteina.

Osobitosti u bolesnika

Farmakokinetika sitagliptina bila je općenito slična u zdravih ispitanika i u bolesnika s dijabetesom tipa 2.

Oštećenje funkcije bubrega

Provedeno je otvoreno ispitivanje primjene jedne doze kako bi se procijenila farmakokinetika smanjene doze sitagliptina (50 mg) u bolesnika s različitim stupnjevima kroničnog oštećenja funkcije bubrega u usporedbi s normalnim zdravim kontrolnim ispitanicima. U ispitivanje su bili uključeni bolesnici s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, kao i bolesnici s ESRD-om na hemodijalizi. Osim toga, učinci oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku sitagliptina u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući ESRD) procijenjeni su pomoću populacijske farmakokinetičke analize.

U usporedbi s normalnim zdravim kontrolnim ispitanicima, AUC sitagliptina u plazmi povećan je približno 1,2 puta odnosno 1,6 puta u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{GFR} \geq 60$ do $< 90\ \text{ml/min}$) i bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{GFR} \geq 45$ do $< 60\ \text{mL/min}$). Budući da povećanja ove veličine nisu klinički značajna, prilagodba doze u ovih bolesnika nije potrebna.

AUC sitagliptina u plazmi povećan je približno 2 puta u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{GFR} \geq 30$ do $< 45\ \text{ml/min}$) i približno 4 puta u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{GFR} < 30\ \text{ml/min}$), uključujući bolesnike s ESRD-om na hemodijalizi. Sitagliptin se umjereno uklanja hemodijalizom (13,5% tijekom 3 do 4 sata hemodijalize počevši 4 sata nakon doze).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze sitagliptina u bolesnika 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 putem bubrega, 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 faze II, dob nije imala klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku sitagliptina. Stariji ispitanici (65 do 80 godina) imali su približno 19% veće koncentracije sitagliptina u plazmi u usporedbi s mlađim ispitanicima.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika sitagliptina (nakon jedne doze od 50 mg, 100 mg ili 200 mg) ispitivana je u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 do 17 godina) s dijabetesom tipa 2. U ovoj je populaciji AUC sitagliptina u plazmi prilagođen za dozu bio je približno 18% niži u usporedbi s odraslim bolesnicima s dijabetesom tipa 2 nakon primjene doze od 100 mg. Ovo se ne smatra klinički značajnom razlikom u usporedbi s odraslim bolesnicima na temelju odnosa farmakokinetine/farmakodinamike između doze od 50 mg i 100 mg. Nisu provedena ispitivanja sitagliptina u pedijatrijskih bolesnika u dobi < 10 godina.

Druge osobitosti bolesnika

Nije potrebna prilagodba doze na temelju spola, rase ili indeksa tjelesne mase (ITM). Ove karakteristike nisu imale klinički značajan učinak na farmakokinetiku sitagliptina na temelju kompozitne analize farmakokinetičkih podataka faze I i populacijske farmakokinetičke analize podataka faze I i faze II.

Metformin

Apsorpcija

Nakon peroralne doze tablete s produljenim otpuštanjem, apsorpcija metformina značajno je odgođena u usporedbi s tabletom s trenutnim otpuštanjem s T_{max} nakon 7 sati (T_{max} za tabletu s trenutnim otpuštanjem je 2,5 sata).

U stanju dinamičke ravnoteže, slično kao kod formulacije s trenutnim otpuštanjem, C_{max} i AUC se ne povećavaju proporcionalno primijenjenoj dozi. AUC nakon jednokratne oralne primjene 2000 mg metformina tableta s produljenim oslobađanjem sličan je onom uočenom nakon primjene 1000 mg metformina tableta s trenutnim oslobađanjem dvaput na dan.

Intrasubjektna varijabilnost C_{max} i AUC metformina s produljenim oslobađanjem usporediva je s onom uočenom kod tableta metformina s trenutnim oslobađanjem.

Kada se tableta s produljenim oslobađanjem primjenjuje natašte, AUC se smanjuje za 30% (i C_{max} i T_{max} su nepromijenjeni).

Srednja vrijednost apsorpcije metformina iz formulacije s produljenim oslobađanjem gotovo se ne mijenja sastavom obroka.

Nije uočeno nakupljanje nakon ponovljene primjene do 2000 mg metformina u obliku tableta s produljenim oslobađanjem.

Nakon jednokratne peroralne primjene jedne tablete od 1000 mg metformina s produljenim oslobađanjem nakon obroka, postiže se srednja vrijednost vršne koncentracija u plazmi od približno 1170 ng/ml s medijanom vremena od 6,75 sati (raspon od 4 do 12 sati).

Kada se tableta s produljenim oslobađanjem od 1000 mg daje nakon obroka, AUC se povećava za 62% (T_{max} se produljuje za oko 2 sata, ali C_{max} nije značajno promijenjen).

Distribucija

Vežanje na proteine plazme je zanemarivo. Metformin se odjeljuje u eritrocite. Vršna koncentracija u krvi je niža od vršne koncentracije u plazmi, a postiže se u gotovo isto vrijeme. Eritrociti najvjerojatnije predstavljaju sekundarni odjeljak distribucije. Srednja vrijednost volumena distribucije (V_d) kreće se između 63 – 276 l.

Biotransformacija

Metformin se izlučuje nepromijenjen urinom. U ljudi nisu identificirani njegovi metaboliti.

Eliminacija

Bubrežni klirens metformina je > 400 ml/min, što ukazuje na to da se metformin eliminira glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon peroralne doze, prividno terminalno poluvrijeme eliminacije je približno 6,5 h. Kada je bubrežna funkcija oštećena, bubrežni klirens se

smanjuje proporcionalno klirensu kreatinina i time se produljuje poluvijek eliminacije, što dovodi do povećanja razine metformina u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti

Nisu provedena istraživanja lijeka Sitagliptin/metforminklorid APC na životinjama.

U istraživanjima na psima u trajanju od 16 tjedana nije uočena dodatna toksičnost kombinacije metformina i sitagliptina u odnosu na primjenu samog metformina. U ovim je istraživanjima razina izloženosti sitagliptinu pri kojoj nisu opaženi učinci (NOEL; engl. *no observed effect level*) 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 uočeno je u glodavaca pri vrijednostima sistemske izloženosti 58 puta veće od razine izloženosti u ljudi, dok je razina bez učinka pronađena pri 19 puta većoj od razine izloženosti u ljudi. Abnormalnosti na sjekutićima uočene su u štakora pri razinama izloženosti 67 puta većoj od razine kliničke izloženosti; u 14-tjednom istraživanju na štakorima razina bez učinka, s obzirom za ovaj nalaz, bila je 58 puta veća izloženost od razina kliničke izloženosti. Relevantnost ovih nalaza za ljude nije poznata. Prolazni fizički znakovi povezani s liječenjem, od kojih neki upućuju na neurotoksičnost, kao što su disanje otvorenih usta, salivacija, povraćanje bijele pjene, ataksija, drhtanje, smanjena aktivnost i/ili pogrblyeno držanje uočeni su u pasa pri razinama izloženosti približno 23 puta većoj od razina kliničke izloženosti. Osim toga, histološki je uočena vrlo blaga do blaga degeneracija skeletnih mišića pri dozama koje su rezultirale razinama sistemske izloženosti približno 23 puta veće od razine izloženosti ljudi. Razina bez učinka za ove nalaze pronađena je pri izloženosti 6 puta većoj od razine kliničke izloženosti.

U nekliničkim istraživanjima nije dokazano da je sitagliptin genotoksičan. Sitagliptin nije bio kancerogen u miševa. U štakora je zabilježena povećana incidencija adenoma i karcinoma jetre pri razinama sustavne izloženosti 58 puta veće od razine izloženosti u ljudi. Budući da se pokazalo da hepatotoksičnost korelira s nastankom neoplazije u jetri štakora, ova povećana incidencija tumora jetre u štakora vjerojatno je bila sekundarna u odnosu na kroničnu toksičnost jetre pri ovoj visokoj dozi. Zbog visoke sigurnosne granice (19 puta više od razine bez učinka), ove se neoplastične promjene ne smatraju relevantnim za situaciju u ljudi.

U mužjaka i ženki štakora kojima je sitagliptin primijenjen prije i tijekom parenja nisu uočeni učinci na plodnost povezani s liječenjem.

U istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja provedenom na štakorima, sitagliptin nije pokazao štetne učinke.

Istraživanja reproduktivne toksičnosti pokazale su blagu povećanu učestalost malformacija fetalnih rebara (odsutna, hipoplastična i valovita rebra) u potomaka štakora povezanu s liječenjem pri razinama sustavne izloženosti više od 29 puta veće od razine izloženosti ljudi. Toksičnost za majku uočena je kod kunića na više od 29 puta većim od razine izloženosti u ljudi. Zbog visokih sigurnosnih granica, ovi nalazi ne ukazuju na relevantan rizik za ljudsku reprodukciju. Sitagliptin se u znatnim količinama izlučuje u mlijeko štakora u laktaciji (omjer mlijeko/plazma: 4:1).

Metformin

Neklinički podaci za metformin 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

Sloj metformina s prilagođenim oslobađanjem

hipromeloza

magnezijev stearat

Sloj sitagliptina s trenutnim oslobađanjem

kalcijev hidrogenfosfat

celuloza, mikrokristalična

natrijev stearilfumarat

karmelozanatrij, umrežena

Film ovojnica – Opadry II orange (u jačinama 100 mg/1000 mg i 50 mg/500 mg)

poli(vinilni alkohol), hidroliziran

titanijev dioksid (E171)

makrogol 4000

talk

željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crveni (E172)

Film ovojnica – Opadry II white (u jačinama 50 mg/1000 mg)

poli(vinilni alkohol)

titanijev dioksid (E171)

makrogol 4000

talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjnosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od PVC/PVDC/Aluminijske folije

Pakiranja od 10, 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 112, 160, 168, 180, 196 ili 200 tableta s prilagođenim otpuštanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

APC Instytut Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 146C

02-305 Warszawa
Poljska

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

Sitagliptin/metforminklorid APC 50 mg/500 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem:
HR-H-852627985

Sitagliptin/metforminklorid APC 50 mg/1000 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem:
HR-H-837809413

Sitagliptin/metforminklorid APC 100 mg/1000 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem:
HR-H-427381645

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/OBNAVLJANJE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01. lipnja 2022.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. svibnja 2025.