

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efficib 50 mg/850 mg filmtabletta
Efficib 50 mg/1000 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Efficib 50 mg/850 mg filmtabletta

50 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

Efficib 50 mg/1000 mg filmtabletta

50 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Efficib 50 mg/850 mg filmtabletta

Ovális, rózsaszínű filmtabletta, egyik oldalán „515” jelöléssel.

Efficib 50 mg/1000 mg filmtabletta

Ovális, vörös színű filmtabletta, egyik oldalán „577” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtt betegek részére:

Az Efficib diéta és testmozgás mellett kiegészítő terápiaként olyan betegek glykaemiás kontrolljának a javítására javallott, ahol a kontroll a metformin maximálisan tolerálható adagja mellett sem megfelelő, vagy akiket már a szitagliptin és metformin kombinációjával kezelnek.

Az Efficib a diéta és a testmozgás mellett kiegészítő terápiaként szulfonilureával kombinációban alkalmazva (azaz hármas kombinációs terápia keretein belül) javallott olyan betegek számára, akik glykaemiás kontrollja a metformin és szulfonilurea maximálisan tolerálható adagja mellett nem megfelelő.

Az Efficib a diéta és a testmozgás mellett egy peroxiszóma proliferátor-aktiválta receptor gamma (PPAR γ)-agonistával (azaz egy tiazolidindionnal) hármas kombinációs terápiában alkalmazva javallott olyan betegek számára, akiknél a vércukorszint beállítása a metformin és egy PPAR γ -agonista maximálisan tolerálható adagja mellett sem megfelelő.

Az Efficib ezen kívül a diéta és a testmozgás mellett a glykaemiás kontroll javítására javallott inzulinnal kombinációban adva (azaz hármas kombinációs terápia keretein belül), olyan betegek számára, akiknél az inzulin állandó dózisa és a metformin önmagában nem biztosít megfelelő glykaemiás kontrollt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az Efficibbel végzett antihyperglykaemiás terápia adagját egyénileg kell megállapítani a beteg mindenkori gyógyszerkezeltése, annak hatásossága és tolerálhatósága függvényében akképpen, hogy a szitagliptin maximálisan ajánlott napi 100 mg-os adagját ne lépjk túl.

Normál veseműködésű felnőttek (GFR \geq 90 ml/perc)

Metformin monoterápia maximálisan tolerálható adagja mellett nem megfelelő glykaemiás kontrollal rendelkező betegek

Metformin önmagában történő szedése mellett nem megfelelő glykaemiás kontrollal rendelkező betegek esetében a kezdő adagnak általában napi kétszer 50 mg szitagliptint (teljes napi adag 100 mg) kell tartalmaznia a metformin már szedett adagjával együttesen alkalmazva.

A szitagliptint és metformint együtt szedő betegek átállítása

A szitagliptint és metformint együtt szedő betegek esetében az Efficibet a már szedett szitagliptin és metformin adagjának megfelelő dózisban kell alkalmazni.

Metformin és szulfonilurea maximálisan tolerálható adagjának kettős kombinációja mellett nem megfelelő glykaemiás kontrollal rendelkező betegek

Az adagnak napi kétszer 50 mg szitagliptint (teljes napi adag 100 mg) és olyan dózisú metformint kell tartalmaznia, amely hasonló a beteg által szedett dózishoz. Efficib és szulfonilurea kombinációjának alkalmazása esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében a szulfonilurea alacsonyabb adagjára lehet szükség (lásd 4.4 pont).

Metformin és egy PPAR γ -agonista maximálisan tolerálható adagjának kettős kombinációja mellett nem megfelelően beállított vércukorszintű betegek

Az adagnak napi kétszer 50 mg szitagliptint (teljes napi adag 100 mg) és olyan dózisú metformint kell tartalmaznia, amely hasonló a beteg által szedett dózishoz.

Kettős kombinációs terápiaiban szereplő inzulin és maximálisan tolerálható dózisban alkalmazott metformin mellett nem megfelelően beállított vércukorszintű betegek

Az adag napi kétszeri 50 mg szitagliptint kell, hogy biztosítson (100 mg teljes napi adag) és a metforminból hasonló adagot ahhoz, amit a beteg már kap. Amennyiben az Efficib inzulinnal kombinációban kerül alkalmazásra, a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében az inzulinból csökkentett dózusra lehet szükség (lásd 4.4 pont).

A metformin különböző adagolása érdekében az Efficib 50 mg szitagliptin és 850 mg metformin-hidroklorid vagy 1000 mg metformin-hidroklorid hatáserőségekből kerül forgalomba.

Minden betegnek folytatnia kell az egyenletes napi szénhidrátbevitellel járó ajánlott diétáját.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél (glomeruláris filtrációs ráta[GFR] \geq 60 ml/perc) az adagot nem szükséges módosítani. A GFR értékét a metformintartalmú készítménnyel folytatott kezelés megkezdése előtt és a kezelés során legalább évente ellenőrizni kell. A vesekárosodás további romlása szempontjából fokozott kockázatnak kitett betegeknél és időseknél a veseműködés gyakoribb, például 3-6 havonta történő ellenőrzése szükséges.

A metformin maximális napi adagját lehetőleg naponta 2-3 részre kell elosztani. Azon betegeknél, akiknél a GFR $<$ 60 ml/perc, a laktacidózis kockázatát esetlegesen növelő faktorokat (lásd 4.4 pont) számba kell venni, mielőtt a metforminkezelés megkezdése felmerül.

Amennyiben nem áll rendelkezésre az Efficib megfelelő hatáserősségű formája, a fix dózisú kombináció helyett az egyedi monokomponenseket kell alkalmazni.

<u>GFR ml/perc</u>	<u>Metformin</u>	<u>Szitagliptin</u>
60-89	<i>A maximális napi adag 3000 mg. A csökkenő veseműködéshez mérten megfontolandó az adagolás csökkentése.</i>	<i>A maximális napi adag 100 mg.</i>
45-59	<i>A maximális napi adag 2000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális adag fele.</i>	<i>A maximális napi adag 100 mg.</i>
30-44	<i>A maximális napi adag 1000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális adag fele.</i>	<i>A maximális napi adag 50 mg.</i>
< 30	<i>A metformin ellenjavallt.</i>	<i>A maximális napi adag 25 mg.</i>

Májkárosodás

Az Efficibet májkárosodásban szenvedő betegeknél tilos alkalmazni (lásd 5.2 pont).

Idősek

Mivel a metformin és a szitagliptin a vesén keresztül választódik ki, az Efficibet az életkor előrehaladtával körültekintően kell alkalmazni. A vesefunkció monitorozása a főként időskorú betegek körében előforduló és metforminnal összefüggésbe hozható tejsavas acidózis megelőzése érdekében szükséges (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Efficib az elégtelen hatásosságra való tekintettel 10-18 éves gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található. Az Efficibet nem vizsgálták 10 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Az alkalmazás módja

A metforminnal összefüggő gastrointestinalis mellékhatások csökkentése érdekében az Efficibet naponta kétszer, étellel együtt kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

Az Efficib ellenjavallt a következők fennállása esetén:

- a készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 4.4 és 4.8 pont);
- akut metabolikus acidózis bármely formája (például laktacidózis, diabéteszes ketoacidózis);
- diabéteszes kómát megelőző állapot;
- súlyos veseelégtelenség (GFR < 30 ml/perc) (lásd 4.4 pont);
- a vesefunkció befolyásolására képes akut állapotok, például:
 - kiszáradás,
 - súlyos fertőzés,
 - sokk,
 - jódtartalmú kontrasztanyag intravaszkuláris alkalmazása (lásd 4.4 pont);
- olyan akut vagy krónikus betegség, mely szöveti hypoxiát okozhat, például:
 - szív- vagy légzésleállás,
 - nemrég lezajlott myocardialis infarctus,
 - sokk;
- májkárosodás;

- akut alkoholos intoxikáció, alkoholizmus;
- szoptatás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

Az Efficib nem alkalmazható 1-es típusú diabéteszben szenvedő betegek esetében és tilos diabéteszes ketoacidózis kezelésére alkalmazni.

Acut pancreatitis

A DPP-4 gátlók alkalmazása az acut pancreatitis kialakulásának kockázatával jár. A betegeket tájékoztatni kell az acut pancreatitis jellemző tünetéről, a tartós, erős hasi fájdalomról. A szitagliptin szedésének leállítását követően (szupportív kezeléssel vagy anélkül) a pancreatitis gyógyulását figyelték meg, de nagyon ritka esetekben nekrotizáló vagy haemorrhagiás pancreatitist és/vagy halálesetet is jelentettek. Ha pancreatitis gyanúja áll fenn, az Efficib és más potenciálisan gyanúsítható gyógyszerek szedését abba kell hagyni. Amennyiben acut pancreatitis igazolódik, az Efficib szedését nem szabad újra elkezdni. Körültekintően kell eljárni olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében pancreatitis szerepel.

Laktacidózis

A laktacidózis, amely egy nagyon ritka, de súlyos metabolikus szövődmény, leggyakrabban a veseműködés akut rosszabbodásakor, szív- és légzőszervi megbetegedésben vagy szepszisben lép fel. A veseműködés akut rosszabbodásakor a metformin felhalmozódása következik be, ami növeli a laktacidózis kockázatát.

Dehidráció (súlyos hányás, hasmenés, láz vagy csökkent folyadékbevitel) esetén a metformin adagolását átmenetileg fel kell függeszteni, és ajánlott felvenni a kapcsolatot egészségügyi szakemberrel.

Metforminnal kezelt betegeknél a veseműködést esetlegesen akutan károsító gyógyszerek (például vérnyomáscsökkentők, vízhajtók és nem-szteroid gyulladáscsökkentők [*non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs*]) adásának megkezdésekor elővigyázatosság szükséges. A laktacidózis egyéb kockázati tényezői a túlzott alkoholfogyasztás, a májelégtelenség, a rosszul beállított diabétesz, a ketózis, a tartós éhezés és bármilyen, hipoxiával társuló állapot, valamint laktacidózist kiváltani képes gyógyszerek együttdása (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A betegeket és/vagy gondozóikat tájékoztatni kell a laktacidózis kockázatáról. A laktacidózisra jellemző az acidotikus diszpnóe, a hasi fájdalom, az izomgörcsök, az aszténia és a hipotermia, amit kóma követ. Feltételezett tünetek esetén a betegnek abba kell hagynia a metformin szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia. Diagnosztikai laboratóriumi eredmény a csökkent vér pH (< 7,35), az emelkedett plazma laktátszint (> 5 mmol/l), valamint az emelkedett anionrés és laktát/piruvát arány.

Veseműködés

A GFR értéket a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont). Az Efficib ellenjavallt azon betegeknél, akiknél a GFR < 30 ml/perc, és adását átmenetileg fel kell függeszteni olyan állapotokban, amelyek a veseműködést módosítják (lásd 4.3 pont).

Hypoglykaemia

Az Efficibet szulfonilureával vagy inzulinnal kombinációban szedő betegek ki vannak téve a hypoglykaemia veszélyének, ezért szükségessé válhat náluk a szulfonilurea vagy inzulin dózisának csökkentése.

Túlérzékenységi reakciók

Szitagliptinnel kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően súlyos túlérzékenységi reakciókat jelentettek. E reakciók közé tartoznak az anafilaxia, angioödéma és exfoliatív bőrelváltozások, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát. E reakciók a szitagliptinnel történő kezelés megkezdését

követő első 3 hónapon belül – egyes jelentések szerint az első adagot követően – alakultak ki. Amennyiben túlérzékenységi reakció gyanúja merül fel, az Efficib szedését abba kell hagyni, meg kell állapítani a reakció egyéb lehetséges okait, és a diabétesz kezelésének más módját kell alkalmazni (lásd 4.8 pont).

Bullosus pemphigoid

A DPP-4-gátlókat – beleértve a szitagliptint is – szedő betegeknél a forgalomba hozatalt követően bullosus pemphigoidról számoltak be. Ha bullosus pemphigoid gyanúja áll fenn, az Efficib szedését abba kell hagyni.

Sebészeti beavatkozások

Az Efficib adását az általános, spinális vagy epidurális anesztéziával járó műtét idejére fel kell függeszteni. A készítmény leghamarabb 48 órával a műtét, illetve az orális táplálásra való visszatérés után adható újra, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult.

Jódtartalmú kontrasztanyagok alkalmazása

Jódtartalmú kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása kontrasztanyag-indukált nephropathiához vezethet, ami a metformin felhalmozódásával és a laktacidózis kockázatának növekedésével jár. Az Efficib adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Előzőleg már kontrollált 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek klinikai státuszának változása

Azon Efficibet szedő, előzőleg jól kontrollált 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegeket, akiknél laboratóriumi rendellenességek vagy klinikai megbetegedés (főként tisztázatlan eredetű vagy nehezen azonosítható betegség) lépnek fel, azonnal ki kell vizsgálni a ketoacidózis vagy tejsavas acidózis jelenlétének megállapítása céljából. A kivizsgálásnak ki kell terjednie a szérum-elektrolitok és ketonok, a vércukorszint, valamint szükség esetén a vér pH, laktát, piruvát és metformin szintjének megállapítására. Az acidózis bármilyen formájának fellépte esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni és meg kell tenni a megfelelő óvintézkedéseket.

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Szitagliptin (napi kétszer 50 mg) és a metformin (napi kétszer 1000 mg) többszörös adagjának együttes alkalmazása 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegekben sem a szitagliptin, sem a metformin farmakokinetikáját nem változtatta meg jelentős mértékben.

Az Efficibbel farmakokinetikai gyógyszer-interakciós vizsgálatokat nem végeztek, azonban különálló hatóanyagaival, a szitagliptinnel és metforminnal folytattak ilyen jellegű vizsgálatokat.

Együttadása nem ajánlott

Alkohol

Az alkoholintoxikáció fokozza a laktacidózis kockázatát, különösen éhezés, alultápláltság vagy májkárosodás fennállásakor.

Jódtartalmú kontrasztanyagok

Az Efficib adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Óvatossággal adható kombinációk

Egyes gyógyszerek, például az NSAID-ok, köztük a szelektív ciklooxygenáz (COX)-2-inhibitorok, az ACE-gátlók, az angiotenzin-II-receptor-blokkolók, valamint a vízhajtók, különösen a kacsdiuretikumok károsan befolyásolhatják a veseműködést, és ezáltal növelhetik a laktátacidózis kockázatát. Ezen készítmények metforminnal együttes adásának megkezdésekor, illetve a kombinációs kezelés során a veseműködés szoros ellenőrzése szükséges.

A metformin renális eliminációjában szerepet játszó általános renális tubularis transzport-rendszerekkel interakcióba lépő gyógyszerek (pl.: szerves kationtranszporter-2 [OCT2] / multidrug és toxin extrúziós transzporter [MATE] gátlók, mint például a ranolazin, vandetanib, dolutegravir, cimetidin) együttes alkalmazása emelheti a metformin szisztémás expozícióját, és növelheti a laktátacidózis kockázatát. Az együttes alkalmazás előnyeit és kockázatait mérlegelni kell. Az ilyen gyógyszerek együttes alkalmazása esetén fontolóra kell venni a glykaemiás kontroll szoros monitorozását, az ajánlott adagolás keretein belüli dózismódosítást, és a diabetes-kezelés megváltoztatását.

A szisztémásan és helyileg alkalmazott glükokortikoidok, a béta-2 agonisták és a vízhajtók intrinsic hyperglykaemiás aktivitással rendelkeznek. A betegeket tájékoztatni kell erről, és vércukorszintjüket gyakrabban kell monitorozni, főként az ilyen gyógyszerekkel történő kezelés kezdeti szakaszában. Szükség esetén az antihyperglykaemiás gyógyszer dózisének az egyéb gyógyszerrel történő kezelés során vagy annak abbahagyása esetén módosítani kell.

Az ACE-gátlók csökkenthetik a vércukorszintet. Szükség esetén az antihyperglykaemiás gyógyszer dózisének az egyéb gyógyszerrel történő kezelés során vagy annak abbahagyása esetén módosítani kell.

Más gyógyszerek hatása a szitagliptinre

Az alábbiakban ismertetett *in vitro* és klinikai adatok arra utalnak, hogy kicsi annak a kockázata, hogy a szitagliptin az együttesen alkalmazott egyéb gyógyszerekkel klinikailag jelentős kölcsönhatásba lép:

Az *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a szitagliptin korlátozott metabolizmusáért elsődlegesen a CYP3A4 enzim felelős, a CYP2C8 közreműködésével. A normál vesefunkcióval bíró betegek esetében a metabolizmus – beleértve a CYP3A4-en keresztül történő metabolizmust – csak kis szerepet játszik a szitagliptin kiürülésében. Súlyos vesekárosodás, illetve végstádiumú vesebetegség („End stage renal disease” – ESRD) esetén a metabolizmus a szitagliptin kiválasztásában jelentősebb szerepet játszhat. Ezen oknál fogva lehetséges tehát, hogy az erős CYP3A4-inhibitorok (pl.: ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromicin) a súlyos vesekárosodásban vagy ESRD-ben szenvedő betegek esetében megváltoztathatják a szitagliptin farmakokinetikáját. Az erős CYP3A4-inhibitorok hatásait vesekárosodásban szenvedők esetében klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták.

Az *in vitro* transzport vizsgálatok azt mutatták, hogy a szitagliptin a p-glikoprotein és az organikus anion transzporter-3 (OAT3) szubsztrátja. A szitagliptin OAT3-mediált transzportját a probenid *in vitro* gátolta, noha a klinikailag jelentős kölcsönhatások kockázata alacsonynak bizonyult. Az OAT3-inhibitorok együttes alkalmazását *in vivo* nem értékelték.

Ciklosporin: Elvégeztek egy vizsgálatot, hogy megállapítsák az erős p-glikoprotein inhibitornak minősülő ciklosporin hatását a szitagliptin farmakokinetikájára. A szitagliptin egyszeri, orálisan adott 100 mg-os adagjának együttes alkalmazása egyszeri, orálisan adott 600 mg ciklosporinnal hozzávetőleg 29%-kal emelte meg a szitagliptin AUC-értékét, és 68%-kal a C_{max} -értékét. A szitagliptin farmakokinetikájának ezen változásai nem voltak klinikailag jelentősnek tekinthetőek. A szitagliptin vese clearance-e nem módosult jelentős mértékben. Más p-glikoprotein inhibitorokkal ezért nem várható jelentős interakció.

A szitagliptin más készítményekre gyakorolt hatásai

Digoxin: A szitagliptin csekély mértékben befolyásolta a plazma digoxin-koncentrációt. Napi 0,25 mg digoxin és 100 mg szitagliptin 10 napon át történő együttes alkalmazása a digoxin plazma

AUC szintjét átlagosan 11%-kal, míg a plazma C_{max} szintjét átlagosan 18%-kal emelte meg. A digoxin dózismódosítása nem ajánlott. A digoxin-toxicitás kockázatának kitett betegeket azonban monitorozni kell, amennyiben a szitagliptin és a digoxin együttes alkalmazására kerül sor.

Az *in vitro* adatok alapján a szitagliptin nem gátolja és nem is indukálja a CYP450 izoenzimeket. A klinikai vizsgálatok során a szitagliptin nem változtatta meg jelentős mértékben a metformin, gliburid, szimvasztatin, roziglitazon, warfarin, vagy orális fogamzásgátlók farmakokinetikáját, mely *in vivo* bizonyítja a CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 és az organikus kation-transzporter („organic cationic transporter” – OCT) szubsztrátokkal szemben mutatott alacsony interakciós hajlamot. A szitagliptin *in vivo* enyhén gátolhatja a p-glikoproteint.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A szitagliptin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű információ. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak magas dózisok alkalmazása mellett (lásd 5.3 pont).

A rendelkezésre álló, korlátozott mennyiségű információ szerint a metformin használata terhes nőknél nem jár a kongenitális malformációk kockázatának növekedésével. A metforminnal végzett állatkísérletek nem mutattak ki káros hatást a terhesség, embrionális vagy magzati fejlődés, a szülés vagy a születést követő fejlődés során (lásd még 5.3 pont).

Az Efficib nem alkalmazható terhesség alatt. Ha a beteg teherbe kíván esni, vagy teherbe esik, a kezelést abba kell hagyni és a betegnél minél előbb meg kell kezdeni az inzulin-kezelést.

Szoptatás

A gyógyszer hatóanyagainak kombinációjával laktáló állatokban nem végeztek vizsgálatokat. A különálló hatóanyagokkal végzett vizsgálatokban mind a szitagliptin, mind a metformin kiválasztódott a laktáló patkányok tejébe. A metformin kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. Nem ismeretes, hogy a szitagliptin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az Efficib alkalmazása ezért tilos szoptató nőknél (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Az állatkísérletek során nyert eredmények nem utalnak arra, hogy a szitagliptin-terápia hatással lenne a férfi vagy női termékenységre. Humán adatok nem állnak rendelkezésre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Efficib nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gépjárművezeteskör vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni azonban, hogy szitagliptin szedése mellett beszámoltak szédülésről és álmoságról.

Továbbá, Efficib és egy szulfonilurea vagy inzulin együttes alkalmazásakor a betegek figyelmét fel kell hívni a hypoglykaemia veszélyére.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Efficib tablettákkal nem végeztek terápiás célú klinikai vizsgálatokat, de szitagliptin és metformin együttes alkalmazásával kimutatták az Efficib bioekvivalenciáját (lásd 5.2 pont). Súlyos mellékhatásokat jelentettek, ide értve a pancreatitist és túlérzékenységi reakciókat. Szulfonilureával (13,8%) és inzulinnal (10,9%) kombinációban hypoglykaemiát jelentettek.

Szitagliptin és metformin

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások az 1. táblázatban szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva a MedDRA által javasolt kifejezések szerint. Az előfordulási gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A placebokontrollos, önmagában adott szitagliptint és metformint alkalmazó klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően felismert mellékhatások gyakorisága

Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
thrombocytopenia	Ritka
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
túlérzékenységi reakciók, beleértve az anaphylaxiás reakciókat is ^{*,†}	Gyakoriság nem ismert
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
hypoglykaemia [†]	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
aluszékonyosság	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
interstitialis tüdőbetegség [*]	Gyakoriság nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
hasmenés	Nem gyakori
hányinger	Gyakori
felfúvódás	Gyakori
székrekedés	Nem gyakori
has felső részén jelentkező fájdalom	Nem gyakori
hányás	Gyakori
acut pancreatitis ^{*,†,‡}	Gyakoriság nem ismert
fatális és nem fatális kimenetelű haemorrhagiás és nekrotizáló pancreatitis ^{*,†}	Gyakoriság nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
pruritus [*]	Nem gyakori
angiooedema ^{*,†}	Gyakoriság nem ismert
kiütés ^{*,†}	Gyakoriság nem ismert
urticaria ^{*,†}	Gyakoriság nem ismert
cutan vasculitis ^{*,†}	Gyakoriság nem ismert
exfoliatív bőrelváltozások, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát is ^{*,†}	Gyakoriság nem ismert
bullosus pemphigoid [*]	Gyakoriság nem ismert

Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
arthralgia*	Gyakoriság nem ismert
myalgia*	Gyakoriság nem ismert
végtagfájdalom*	Gyakoriság nem ismert
hátfájás*	Gyakoriság nem ismert
arthropathia*	Gyakoriság nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
vesefunkció-károsodás*	Gyakoriság nem ismert
acut veseelégtelenség*	Gyakoriság nem ismert

*A mellékhatásokat a forgalomba hozatali követő felügyelet során azonosították.

† Lásd 4.4 pont.

‡ Lásd alább, a *TECOS cardiovascularis biztonságossági vizsgálatra* vonatkozó részt.

A kiválasztott mellékhatások leírása

A más antidiabetikumokkal együtt adott szitagliptin és metformin kombinációjának alkalmazását értékelő vizsgálatok során egyes mellékhatásokat gyakrabban figyeltek meg, mint az önmagában adott szitagliptint és metformint alkalmazó klinikai vizsgálatokban. Ezek közé tartozik a hypoglykaemia (szulfonilurea vagy inzulin mellett gyakorisága „nagyon gyakori” volt), székrekedés (szulfonilurea mellett „gyakori” volt), perifériás oedema (pioglitazon mellett „gyakori” volt), valamint a fejfájás és szájszárazság (inzulin mellett „nem gyakori” volt).

Szitagliptin

Napi egyszer 100 mg szitagliptint a placebóval összehasonlító monoterápiás vizsgálatok során a jelentett mellékhatások a fejfájás, a hypoglykaemia, a székrekedés és a szédülés voltak.

Ezeknek a betegeknek legalább 5%-ánál jelentett nemkívánatos események között, melyeket az ok-okozati viszony feltüntetése nélkül jelentettek, szerepel a felső légúti fertőzés és a nasopharyngitis. Továbbá, „nem gyakori” besorolással osteoarthritis és végtagfájdalmat jelentettek (a szitagliptinnel kezelt csoportban a kontrollcsoporthoz képest 0,5%-kal gyakrabban).

Metformin

Nagyon gyakran jelentettek emésztőrendszeri tüneteket a metforminnal végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatali követő felügyelet során. Az emésztőrendszeri tünetek, mint pl. a hányinger, hányás, hasmenés, hasfájás és étvágycsökkenés leggyakrabban a terápia megkezdésekor jelentkeznek, és a legtöbb esetben önmaguktól elmúlnak. A metforminnal összefüggő további mellékhatások közé tartozik a fémesség érzete (gyakori); tejsavas acidózis, májfunkciós rendellenességek, hepatitis, csalánkiütés, erythema és pruritus (nagyon ritka). A metforminnal történő hosszú távú kezelés a B12 vitamin csökkent felszívódásával jár, mely nagyon ritkán klinikailag jelentős B12 vitamin-hiányt okozhat (pl.: megaloblastos anaemia). A gyakorisági kategóriák az EU területén a metforminról elérhető alkalmazási előírásokban szereplő információkon alapulnak.

Gyermekek és serdülők

A szitagliptin + metforminnal végzett klinikai vizsgálatokban, amelyekben 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő 10-18 éves gyermekek és serdülők vettek részt, a mellékhatás-profil általában hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez. Gyermekeknél és serdülőknél a szitagliptin alkalmazását a hypoglykaemia előfordulásának emelkedett kockázatával hozták összefüggésbe függetlenül attól, hogy bázis inzulin kezelésben részesültek vagy sem.

TECOS cardiovascularis biztonságossági vizsgálat

A szitagliptin mellett megfigyelt cardiovascularis végpontokat értékelő vizsgálatban (TECOS – Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin) 7332, napi 100 mg (vagy ≥ 30 és < 50 ml/perc/1,73 m² értékű kiindulási eGFR esetén napi 50 mg) szitagliptinnel kezelt, valamint 7339, placebóval kezelt beteg vett részt a beválasztás szerinti populációban. Mindkét kezelést a HbA_{1c}

és CV kockázati tényezőkre vonatkozó regionális standardokat célzó általános kezelés mellett alkalmazták. A szitagliptint kapó betegeknél fellépő, súlyos nemkívánatos események összesített előfordulási aránya hasonló volt a placebót kapóknál megfigyelthez.

A beválasztás szerinti populációban a kiinduláskor inzulint és/vagy szulfonilureát kapó betegeknél a súlyos hypoglykaemia előfordulási aránya 2,7% volt a szitagliptinnel kezelt betegeknél, és 2,5% a placebóval kezeltéknél. Az inzulint és/vagy szulfonilureát kiinduláskor nem kapó betegeknél a súlyos hypoglykaemia előfordulási aránya 1,0% volt a szitagliptinnel kezelt betegeknél, és 0,7% a placebóval kezeltéknél. Az igazolt pancreatitis események előfordulási aránya 0,3% volt a szitagliptinnel kezelt betegeknél, és 0,2% a placebóval kezeltéknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A kontrollos klinikai vizsgálatok során egészséges résztvevők legfeljebb 800 mg, egyszeri szitagliptin dózist kaptak. Egy vizsgálatban a szitagliptin 800 mg-os adagja mellett minimális, klinikailag nem releváns mértékű QTc emelkedést figyeltek meg. Klinikai vizsgálatokban 800 mg feletti dózissal kapcsolatban nincs tapasztalat. I-es fázisú, különböző dózist alkalmazó vizsgálatokban legfeljebb 10 napon át adott maximum napi 600 mg szitagliptin illetve legfeljebb 28 napon át adott napi 400 mg szitagliptin alkalmazása mellett nem figyeltek meg dózisfüggő klinikai mellékhatásokat.

Metformin nagymértékű túlادagolása (vagy a tejsavas acidózis kockázati tényezőinek együttes fennállása) tejsavas acidózishoz vezethet, mely vészhelyzetnek minősül és kórházi kezelést igényel. A laktát és a metformin eltávolításának leghatékonyabb módja a hemodialízis.

A klinikai vizsgálatokban a dózis hozzávetőleg 13,5%-a volt eltávolítható egy 3-4 órás hemodialízis kezelés során. Amennyiben klinikailag indokolt, fontolóra kell venni a hosszabb ideig tartó hemodialízis lehetőségét. Nem ismeretes, hogy a szitagliptin dializálható-e peritoneális dialízissel.

Túlادagolás esetén helyénvaló az általános szupportív eljárások alkalmazása pl.: a fel nem szívódott anyag eltávolítása a tápcsatornából, klinikai megfigyelés (elektrokardiogram készítését is beleértve) valamint szükség esetén szupportív terápia bevezetése.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus gyógyszer, Orális antidiabetikumok kombinációi, ATC kód: A10BD07

Az Efficib két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú, 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek glykaemiás kontrolljának javítására szolgáló antihyperglykaemiás gyógyszer, a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-gátlók csoportjába tartozó szitagliptin-foszfát és a biguanidok osztályába sorolható metformin-hidroklorid kombinációja.

Szitagliptin

Hatásmechanizmus

A szitagliptin-foszfát egy orálisan aktív, hatékony és igen szelektív dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) enzim gátló, amelyet a 2-es típusú diabétesz kezelésére használnak. A DPP-4-gátlók az inkretinszint-növelők osztályába tartoznak. A DPP-4 enzim gátlásával a szitagliptin emeli a két ismert

aktív inkretin hormon, a glukagonszerű peptid (GLP-1) és a glükózdependens inzulinotróp polipeptid (GIP) szintjét. Az inkretinek a glükóz-homeosztázis fiziológiai szabályozásában szerepet játszó endogén rendszer részei. Normális vagy emelkedett vércukor-koncentráció esetén a GLP-1 és a GIP fokozzák a pancreas béta-sejtjeiben az inzulin termelését és felszabadulását. A GLP-1 ezen kívül csökkenti a pancreas alfa-sejtjeinek glukagon-kiválasztását, mely a máj glükóztermelésének visszaeséséhez vezet. Alacsony vércukorszint esetén nem stimulálja az inzulinfelszabadulást és nem szupprimálja a glukagonelválasztást. A szitagliptin a DPP-4 enzim hatékony és igen szelektív inhibitora, és terápiás koncentrációban nem gátolja a nagyon hasonló DPP-8 és DPP-9 enzimeket. A szitagliptin és a GLP-1 analógok, az inzulin, a szulfonilureák vagy meglitinidek, biguanidok, peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor gamma (PPAR γ)-agonisták, alfa-glukozidáz gátlók és amilin analógok kémiai szerkezete és farmakológiai hatásmechanizmusa eltér egymástól.

Egy egészséges résztvevőkkel folytatott, kétnapos vizsgálat során, az önmagában adagolt szitagliptin növelte az aktív GLP-1-koncentrációkat, míg az önmagában adagolt metformin hasonló mértékben növelte mind a teljes, mind pedig az aktív GLP-1-koncentrációkat. A szitagliptin metforminnal történő együttes adása additív hatással volt az aktív GLP-1-koncentrációkra. Az aktív GIP-koncentrációkat a szitagliptin növelte, de a metformin nem.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Összességében véve, a szitagliptin monoterápiában vagy kombinációs terápiában történő alkalmazása javította a glykaemiás kontrollt a 2-es típusú diabéteszben szenvedő felnőttek esetében.

Klinikai vizsgálatokban a monoterápiában adott szitagliptin javította a glykaemiás kontrollt a hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), az éhomi és az étkezés utáni glükóz szintjének szignifikáns csökkentésével. Az éhomi plazma-glükóz (FPG) szint csökkenését három hét után figyelték meg, ez volt az első időpont, amikor az FPG-t mérték. A szitagliptinnel kezelt betegek között előforduló hypoglykaemiás esetek száma hasonló volt a placebóval kezelték között megfigyelthez. Szitagliptin terápia mellett a vizsgálat elején megfigyelthez képest nem nőtt a testsúly. Javulást figyeltek meg a bétasejt-funkció egyéb markerei terén, beleértve a HOMA- β -t (Homeostasis Model Assessment- β), proinzulin-inzulin arányt, valamint a gyakori mintavétellel járó étkezési tolerancia teszttel mért bétasejt-válaszkészség értékeit.

Vizsgálatok szitagliptin és metformin kombinációjával

Egy 24 hetes, placebokontrollos klinikai vizsgálatban, amelyben a folyamatosan szedett metformin mellé naponta egyszer adott 100 mg szitagliptin hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták, a szitagliptin szignifikáns glykaemiás javulást eredményezett a placebóhoz képest. A vizsgálat elején megfigyelthez képest elért testsúly-változás a szitagliptinnel és a placebóval kezelt betegek esetében hasonló volt. E vizsgálatokban a szitagliptinnel vagy placebóval kezelt betegek között jelentett hypoglykaemiás esetek előfordulási aránya hasonló volt.

A kezdő kezelés egy 24 hetes, placebokontrollos, faktoriális elrendezésű vizsgálata során a metforminnal (napi kétszer 500 mg vagy 1000 mg) kombinációban adott napi kétszer 50 mg szitagliptin bármelyik monoterápiával összehasonlítva jelentős javulást eredményezett a glykaemiás paraméterekben. A szitagliptin és metformin kombinációjával elért testsúly-csökkenés hasonló volt a csak metformin vagy placebó alkalmazása mellett megfigyelthez, míg a szitagliptin önmagában történő alkalmazásakor az alapértékekben nem mutatkozott változás. A hypoglykaemia az egyes kezelési csoportokban hasonló arányban fordult elő.

Vizsgálatok szitagliptinhez adott metformin és szulfonilurea kombinációjával

Elvégeztek egy 24 hetes, placebokontrollos vizsgálatot az (önmagában vagy metforminnal kombinációban alkalmazott) glimepiridhez hozzáadott (naponta egyszer 100 mg) szitagliptin hatásosságának és biztonságosságának értékelésére. A szitagliptin hozzáadása a glimepiridhez és metforminhoz szignifikáns glykaemiás javulást eredményezett. A szitagliptinnel kezelt betegek testsúlya kissé emelkedett (+1,1 kg) a placebóval kezelt betegekéhez képest.

Vizsgálatok a szitagliptinhez adott metformin és egy PPAR γ -agonista kombinációjával
 Pioglitazon és metformin kombinációjához adott (napi egyszer 100 mg) szitagliptin hatásosságának és biztonságosságának értékelésére egy 26 hetes, placebokontrollos vizsgálatot terveztek. A pioglitazon és metformin kombinációjához adott szitagliptin a glykaemiás paraméterek jelentős javulását eredményezte. A kiindulási testsúly-értékekben bekövetkező változás hasonló volt a szitagliptinnel kezelt betegek és a placebót kapó betegek esetében. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága szintén hasonló volt a szitagliptinnel kezelt betegek és a placebót kapó betegek esetében.

Vizsgálatok a metformin és inzulin kombinációjához adott szitagliptinnel

Egy 24 hetes, placebokontrollos vizsgálatot terveztek (legalább 10 hete állandó adagolású) inzulin mellett és (legalább 1500 mg) metforminnal vagy anélkül adott szitagliptin (100 mg naponta egyszer) hatásosságának és biztonságosságának megállapítása céljából. Az előkevert inzulint alkalmazó betegeknek az átlagos napi adag 70,9 E volt. A nem előkevert (közepes/hosszú hatású) inzulint alkalmazó betegeknek az átlagos napi adag 44,3 E volt. A betegek 73%-a metformint is szedett, a róluk szóló adatokat a 2. táblázat foglalja össze. Szitagliptin inzulinhoz történő hozzáadása a glykaemiás paraméterek szignifikáns javulását eredményezte. A vizsgálat megkezdésekor mért testtömegben egyik csoportban sem következett be jelentős változás.

2. táblázat: A placebokontrollos, szitagliptin és metformin kombinációs terápiát alkalmazó vizsgálatokban mért HbA_{1c} eredmények*

Vizsgálat	A vizsgálat elején mért átlagos HbA _{1c} (%)	A vizsgálat elején mért HbA _{1c} (%) értékekhez képest mutatkozó átlagos eltérés	A placebóra korrigált HbA _{1c} (%) értékek terén mutatkozó átlagos eltérés (95 % CI)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő metformin terápiához adva ^o (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8, -0,5)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő glimepiride + metformin terápiához adva ^o (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1, -0,7)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő pioglitazon + metformin terápiához adva ^l (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0, -0,5)
Szitagliptin 100 mg (naponta egyszer) folyamatban lévő inzulin + metformin terápiához adva ^o (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7, -0,4)
Kezdő terápia (naponta kétszer) ^o : szitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8, -1,3)

Vizsgálat	A vizsgálat elején mért átlagos HbA _{1c} (%)	A vizsgálat elején mért HbA _{1c} (%) értékekhez képest mutatkozó átlagos eltérés	A placebóra korrigált HbA _{1c} (%) értékek terén mutatkozó átlagos eltérés (95 % CI)
Kezdő terápia (naponta kétszer) %: szitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3, -1,8)

*A populáció minden beteget kezelést kapott (kezelési szándék szerinti analízis)

[†]Az előzőleg adott antihyperglykaemiás terápiás státuszhoz és a vizsgálatba történő belépéskor mért értékhez igazított legkisebb négyzetek módszere

[‡] p<0,001 a placebóval vagy placebo + kombinációs kezeléssel összehasonlítva

% A 24. héten mért HbA_{1c} (%)

† A 26. héten mért HbA_{1c} (%)

§ Az első kontrollvizsgálatkor (előkevert vs. nem előkevert [közepes vagy hosszú hatástartamú]), ill. a vizsgálatba történő belépéskor alkalmazott inzulinmennyiségre korrigált legkisebb négyzetek átlaga.

Egy 52 hetes vizsgálatban, mely a hozzáadott napi egyszeri 100 mg szitagliptin vagy glipizid (egy szulfonilurea) hatásosságát és biztonságosságát vizsgálta a metformin-monoterápia mellett nem kielégítő glykaemiás kontrollal rendelkező betegeknél, a szitagliptin hasonló volt a glipizidhez a HbA_{1c} csökkentése terén (az 52. héten mindkét csoportban -0,7% átlagos eltérés a vizsgálat elején mért hozzávetőleg 7,5% HbA_{1c} értékekhez képest). A komparátor csoportban a glipizid átlagos dózisa napi 10 mg volt, a vizsgálat alatt a betegek 40%-ának naponta ≤ 5 mg glipizid dózusra volt szüksége. A szitagliptin csoportban azonban több beteg hagyta abba a kezelést a gyógyszer hatásosságának hiánya miatt, mint a glipizid csoportban. A szitagliptinnel kezelt betegek testsúlya a kiindulási állapothoz képest jelentős mértékű átlagos csökkenést (-1,5 kg) mutatott a glipiziddel kezelt betegek jelentős testsúlynövekedésével (+1,1 kg) szemben. E vizsgálatban a proinzulin-inzulin arány, mely az inzulin-szintézis és felszabadulás hatásosságának markere, a szitagliptin kezelés hatására javult, míg a glipizid-kezelés hatására romlott. A hypoglykaemiás esetek előfordulási aránya a szitagliptin-csoportban (4,9%) jelentősen alacsonyabb volt, mint a glipizid-csoportban (32,0%).

Egy 24 hetes, placebo-kontrollos, 660 beteg bevonásával végzett vizsgálatot úgy terveztek meg, hogy értékelje a glargin inzulinhoz (legalább 1500 mg) metforminnal vagy anélkül adott (napi egyszeri 100 mg) szitagliptin inzulincsökkentő hatásosságát és biztonságosságát az inzulin-terápia intenzifikálása idején. A metformint szedő betegek között a HbA_{1c} kiindulási értéke 8,70% volt, míg az inzulin kiindulási dózisa napi 37 NE volt. A betegeket arra utasították, hogy glargin inzulin adagjukat az ujjbegyből vett vérminták éhomi glükózértékei alapján határozzák meg. A metformint szedő betegek között a 24. héten a napi inzulindózis növekedése a szitagliptinnel kezelt betegeknél napi 19 NE, míg a placebóval kezelt betegeknél napi 24 NE volt. A HbA_{1c} csökkenése a szitagliptinnel, metforminnal és inzulinnal kezelt betegeknél -1,35% volt, összehasonlítva a placebóval, metforminnal és inzulinnal kezelt betegeknél megfigyelt -0,90%-kal, mely -0,45%-os különbséget [95% CI: -0,62, -0,29] mutat. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága a szitagliptinnel, metforminnal és inzulinnal kezelt betegeknél 24,9%, míg a placebóval, metforminnal és inzulinnal kezelt betegeknél 37,8% volt. A különbség főként annak tulajdonítható, hogy a placebo-csoport betegek nagyobb arányban tapasztaltak 3 vagy ennél több hypoglykaemiás epizódot (9,1 vs. 19,8%). A súlyos hypoglykaemia gyakoriságát illetően nem mutatkozott különbség.

Metformin

Hatásmechanizmus

A metformin egy antihyperglykaemiás hatással bíró biguanid, amely csökkenti a bázis és posztprandiális vércukorszintet. Nem serkenti az inzulinszekréciót, ezért nem okoz hypoglykaemiát.

A metformin három úton fejtheti ki a hatását:

- csökkenti a máj glükóztermelését gátolva a glükoneogenezist és a glükogenezist,

- az izomban enyhén növeli az inzulinérzékenységet, elősegítve a perifériás glükózfelvételt és felhasználást,
- késlelteti a glükóz felszívódását.

A metformin serkenti az intracelluláris glikogénszintézist a glikogénszintáz hatásán keresztül. A metformin emeli bizonyos típusú membrán glükóztranszporterek (GLUT-1 és GLUT-4) szállító kapacitását.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Emberekben, a vércukorszintet befolyásoló hatástól függetlenül, a metforminnak kedvező hatása van a lipid-metabolizmusra. Terápiás dózissal végzett kontrollált, közép és hosszútávú klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a metformin csökkenti az összkoleszterin-, LDL-koleszterin és triglicerid szinteket.

A prospektív, randomizált vizsgálat (UKPDS) megalapozta a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőtt betegek intenzív vércukor-kontrolljának hosszútávú kedvező hatását. Az eredmények elemzése olyan túlsúlyos betegeknél, akiket metforminnal kezelték a diéta eredménytelensége esetén, a következőket mutatta:

- bármilyen, diabéteszrel összefüggő szövődmény abszolút rizikójának csökkenése volt megfigyelhető a metformin csoportban (29,8 eset/1000 betegév), összevetve a csak diétán levő csoporttal (43,3 eset/1000 betegév), $p=0,0023$; összehasonlítva a szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoporttal (40,1 eset/1000 betegév). $p=0,0034$;
- szignifikáns csökkenés volt észlelhető a diabéteszrel összefüggő mortalitás abszolút rizikójában: metformin csoportban 7,5 eset/1000 betegév, a csak diétát tartó csoportban 12,7 eset/1000 betegév, $p=0,017$;
- szignifikáns csökkenés volt tapasztalható az összmortalitás abszolút rizikójában: metformin csoport 13,5 eset/1000 betegév, csak diétát tartó csoportban 20,6 eset/1000 betegév ($p=0,011$). A szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoportban 18,9/1000 betegév ($p=0,021$);
- szignifikáns csökkenés volt látható a miokardiális infarktus abszolút rizikójának csökkenésében: metforminnal kezelt csoport 11 eset/1000 betegév, csak diétát tartó csoportban 18 eset/1000 betegév ($p=0,01$).

A TECOS egy randomizált vizsgálat volt, melynek beválasztás szerinti populációjában 14 671, $\geq 6,5 - 8,0\%$ közötti HbA_{1c} értékkel rendelkező, igazolt CV betegségben szenvedő beteg vett részt, akik (7332-en) napi 100 mg (vagy ≥ 30 és < 50 ml/perc/ $1,73$ m² értékű kiindulási eGFR esetén napi 50 mg) szitagliptint vagy (7339-en) placebo-t kaptak a HbA_{1c} és CV kockázati tényezőkre vonatkozó regionális standardokat célzó általános kezelés mellé. A < 30 ml/perc/ $1,73$ m² eGFR értékkel rendelkező betegek nem voltak bevonhatóak a vizsgálatba. A vizsgálati populációba 2004, ≥ 75 éves beteg és 3324, vesekárosodásban szenvedő beteg (eGFR < 60 ml/perc/ $1,73$ m²) tartozott.

A vizsgálat folyamán a szitagliptin és placebo csoportok közötti becsült átlagos összkülönbség (standard deviáció) 0,29% (0,01), 95%-os CI (-0,32, -0,27); $p < 0,001$ volt.

Az elsődleges cardiovascularis végpont az alábbi események első előfordulására vonatkozó összetett végpont volt: cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, nem halálos kimenetelű stroke, illetve instabil angina miatti hospitalizáció. A másodlagos cardiovascularis végpontok közé tartozott a cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus vagy nem halálos kimenetelű stroke; az elsődleges összetett végpont egyes összetevőinek első előfordulása; az összhálaózás; valamint a pangásos szívelégtelenség miatti hospitalizáció.

A 3 éves medián időtartamú követés után a szokásos kezeléssel együtt adott szitagliptin, a szitagliptin nélkül adott szokásos kezeléssel összehasonlítva nem növelte a jelentősebb cardiovascularis nemkívánatos események kockázatát vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatát a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél (3. táblázat).

3. táblázat: Az összetett cardiovascularis végpontok és a főbb másodlagos végpontok arányai

	Szitagliptin 100 mg		Placebo		Kockázati arány (95%-os CI)	p-érték [†]
	N (%)	100 beteg évre vonat- kozó előfor- dulási arány*	N (%)	100 beteg évre vonat- kozó előfor- dulási arány*		
A kezelési szándék szerinti populáció elemzése						
A betegek száma	7332		7339			
Elsődleges összetett végpont (Cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, nem halálos kimenetelű stroke, illetve instabil angina miatti hospitalizáció)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Másodlagos összetett végpont (Cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus vagy nem halálos kimenetelű stroke)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Másodlagos végpont						
Cardiovascularis halálozás	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Összes myocardialis infarctus (halálos és nem halálos)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Összes stroke (halálos és nem halálos)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Instabil angina miatti hospitalizáció	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Összhalálozás	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Szívelégtelenség miatti hospitalizáció [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* A 100 betegévre vonatkozó előfordulási arány kiszámítása: $100 \times$ (a beszámítható expozíciós időszak során ≥ 1 eseményt elérő betegek összesített száma elosztva a követés összes betegévének számával).

[†] Egy régióra stratifikált Cox modell alapján. Az összetett végpontoknál a p-értékek egy non-inferioritási tesztnek felelnek meg, mely azt volt hivatott kimutatni, hogy a relatív hazard 1,3-nél alacsonyabb. Az összes többi végpontnál a p-értékek a relatív hazardok közötti különbségek tesztjének felelnek meg.

[‡] A szívelégtelenség miatti hospitalizáció elemzését a kiinduláskor a kórelőzményben fennálló szívelégtelenségre korrigálva végezték el.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Efficib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a 2-es típusú diabetes mellitusban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

A szitagliptin hatásosságát és biztonságosságát két vizsgálatban, 54 héten át vizsgálták, 10-18 éves, 2-es típusú diabetesben szenvedő és inzulinnal vagy anélkül alkalmazott metformin-terápia mellett nem kielégítő glykaemiás kontrollal rendelkező gyermekeknél és serdülőknél. A szitagliptin (szitagliptin + metformin vagy szitagliptin + elhúzódó felszívódású metformin (XR, extended release) formájában) hozzáadását hasonlították placebo metforminhoz vagy metformin XR-hez történő adásához.

Bár a két vizsgálat összesített elemzésében a 20. héten a HbA_{1c} csökkentése terén jobbnak bizonyult a szitagliptin + metformin / szitagliptin + metformin XR, mint a metformin, az egyes vizsgálatokból származó eredmények ellentmondásosak voltak. Továbbá, az 54. héten a szitagliptin + metformin / szitagliptin + metformin XR metforminhoz viszonyított nagyobb hatásosságát nem figyelték meg. Ennélfogva az Efficib nem alkalmazható 10-18 éves gyermekeknél és serdülőknél az elégtelen hatásosság miatt (a gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásról lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Efficib

Egy egészséges önkénteseken végzett bioekvivalencia vizsgálat kimutatta, hogy az Efficib (szitagliptin/metformin-hidroklorid) kombinációs tablettá bioekvivalens a szitagliptin-foszfát és a metformin-hidroklorid különálló tabletták együttes alkalmazásával.

Az alábbiak az Efficib különálló hatóanyagainak farmakokinetikai tulajdonságait írják le.

Szitagliptin

Felszívódás

A szitagliptin 100 mg-os dózisa egészséges alanyoknál az orális alkalmazást követően gyorsan felszívódott és a dózis bevitelét követő 1-4 órán belül érte el a plazma csúcskoncentrációt (átlag T_{max}), a szitagliptin átlagos plazma AUC-értéke $8,52 \mu\text{M}\cdot\text{h}$, a C_{max} értéke 950 nM volt. A szitagliptin abszolút biohasznosíthatósága hozzávetőleg 87%. Mivel a szitagliptin egyidejű bevétele magas zsírtartalmú ételekkel nincs kihatással a farmakokinetikára, a szitagliptin étellel vagy anélkül is bevehető.

A szitagliptin plazma AUC-értéke dózisarányosan növekedett. A dózisarányosságot a C_{max} és C_{24h} vonatkozásában nem állapították meg (a C_{max} a dózisarányosságnál enyhén nagyobb mértékben nőtt és a C_{24h} a dózisarányosságnál enyhén kisebb mértékben nőtt).

Eloszlás

Egészséges emberekben a szitagliptin egyszeri 100 mg-os dózisének intravénás beadását követően az átlagos elosztási térfogat egyensúlyi állapotban hozzávetőleg 198 liter. A szitagliptin plazmafehérjékhez reverzibilisen kötődő része alacsony (38%).

Biotranszformáció

A szitagliptin elsősorban változatlan formában a vizelettel ürül, a metabolizmus kevésbé jellemző. A szitagliptin hozzávetőleg 79%-a ürül változatlan formában a vizelettel.

Egy adag [^{14}C] szitagliptin orális bevitelét követően a radioaktivitás hozzávetőleg 16%-a ürült a szitagliptin metabolitjaként. Hat metabolitot tudtak nyomokban kimutatni, melyek várhatóan nem járulnak hozzá a szitagliptin plazma DPP-4 gátló tevékenységéhez. Az *in vitro* vizsgálatok szerint a szitagliptin limitált metabolizmusáért felelős fő enzim a CYP3A4 volt a CYP2C8 közreműködésével.

In vitro adatok alapján a szitagliptin nem gátolja a CYP izoenzimeket (CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 vagy 2B6), és nem indukálja a CYP3A4-et valamint a CYP1A2-t.

Elimináció

Egy adag [^{14}C] szitagliptin egészséges résztvevőknek történő orális beadását követően az alkalmazott radioaktivitás megközelítőleg 100%-a ürült a széklettel (13%) vagy vizelettel (87%) a dózis beadását követő héten belül. A szitagliptin 100 mg-os orális dózisát követő látszólagos terminális $t_{1/2}$ hozzávetőleg 12,4 óra. A szitagliptin többszörös dózisok esetén csak minimális mértékben halmozódik fel. A renális clearance megközelítőleg 350 ml/perc volt.

A szitagliptin elsősorban a vesén keresztül ürül, aktív tubuláris szekrécióval. A szitagliptin a humán organikus anion transzporter-3 (hOAT-3) szubsztrátja, mely a szitagliptin renális kiválasztódásában játszhat szerepet. A hOAT-3 klinikai jelentőségét a szitagliptin transzport terén még nem állapították meg. A szitagliptin egyben a renális kiválasztódásában esetlegesen közvetítős szerepet játszó p-glikoprotein szubsztrátja is. A p-glikoprotein inhibitornak minősülő ciklosporin azonban nem csökkentette a szitagliptin renális clearance-ét. A szitagliptin nem szubsztrátja az OCT2 vagy OAT1, illetve a PEPT1/2 transzportereknek. A szitagliptin *in vitro* nem gátolta az OAT3 ($IC_{50}=160 \mu\text{M}$) vagy a p-glikoprotein (legfeljebb $250 \mu\text{M}$) által közvetített transzportot a kezelés szempontjából releváns plazma koncentrációban. Egy klinikai vizsgálatban a szitagliptin csekély mértékben

befolyásolta a plazma-digoxin koncentrációt, mely azt jelzi, hogy a szitagliptin a p-glikoproteint enyhén gátolhatja.

Különleges betegcsoportok

A szitagliptin farmakokinetikája általában véve hasonló volt az egészséges alanyok és a 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek esetében.

Vesekárosodás

Egy nyílt jelölésű, egyszeri adagot alkalmazó vizsgálatot folytattak a csökkentett dózisú szitagliptin (50 mg) farmakokinetikájának értékelése céljából, különböző fokú krónikus vesekárosodásban szenvedő betegek és egészséges kontroll-alanyok összehasonlításával. A vizsgálatot enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban, valamint végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő, hemodialízisre szoruló betegekkel folytatták. Ezen kívül populációs farmakokinetikai elemzésekkel értékelték a vesekárosodás szitagliptin farmakokinetikájára gyakorolt hatását 2-es típusú diabéteszben és enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (beleértve az ESRD-t is) szenvedő betegeknél.

Az egészséges önkéntesekhez képest az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél ($GFR \geq 60 - < 90$ ml/perc) a szitagliptin plazma AUC-értéke hozzávetőleg 1,2-szeresére, míg a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél ($GFR \geq 45 - < 60$ ml/perc) hozzávetőleg 1,6-szeresére emelkedett. Mivel az ilyen mértékű emelkedés klinikailag nem jelentős, ezeknél a betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél ($GFR \geq 30 - < 45$ ml/perc) a szitagliptin plazma AUC-értéke hozzávetőleg 2-szeresére, míg a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél ($GFR < 30$ ml/perc), beleértve az ESRD-ben szenvedő, hemodialízisre szoruló betegeket is, hozzávetőleg 4-szeresére emelkedett. A szitagliptin közepes mértékben volt hemodialízis útján eltávolítható (13,5% egy 3-4 órás, 4 órával a bevételt követően megkezdett hemodialízis kezelés során).

Májkárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh érték ≤ 9) szenvedő betegek esetében nincs szükség a szitagliptin dózismódosítására. Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh érték > 9) szenvedő betegeket illetően nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat. Mivel a szitagliptin elsősorban a vesén keresztül ürül ki, a súlyos májkárosodás várhatóan nem befolyásolja a szitagliptin farmakokinetikáját.

Idősek

Nincs szükség az életkor függvényében történő dózismódosításra. Az I. és II. fázisú adatokra támaszkodó populációs farmakokinetikai analízis alapján a szitagliptin farmakokinetikáját az életkor nem befolyásolta jelentős mértékben. A fiatalabb korú résztvevőkkel összehasonlítva, az idős korú (65-80 éves) résztvevők szitagliptin plazmakoncentrációja hozzávetőleg 19%-kal volt magasabb.

Gyermekek és serdülők

A szitagliptin farmakokinetikáját (50 mg, 100 mg vagy 200 mg egyszeri adag) 2-es típusú diabéteszben szenvedő (10-18 éves) gyermekeknél és serdülőknél vizsgálták. Ebben a populációban a szitagliptin dózismódosított AUC-értéke a plazmában hozzávetőleg 18%-kal volt alacsonyabb, mint a 2-es típusú diabéteszben szenvedő felnőtteknél – a 100 mg-os adagra vonatkoztatva. A szitagliptinnel 10 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem végeztek vizsgálatokat.

Egyéb betegcsoportok

Nincs szükség a nem, rassz vagy testtömeg-index (BMI) szerinti dózismódosításra. Az I. fázisú farmakokinetikai adatok összesített analízise, valamint az I. és II. fázisú adatok populációs farmakokinetikai analízise alapján a szitagliptin farmakokinetikájára ezen tényezők nem voltak klinikailag jelentős hatással.

Metformin

Felszívódás

A metformin orális adagjának alkalmazását követően a T_{max} 2,5 órán belül alakul ki. Az 500 mg metformin tablettá abszolút biohasznosíthatósága egészséges emberekben hozzávetőleg 50-60%. Az orális adag alkalmazását követően a székletben fellelhető fel nem szívódott rész 20-30% volt.

Az orális alkalmazást követően a metformin felszívódása telíthető és nem teljes. Feltételezhető, hogy a metformin felszívódásának farmakokinetikája nem lineáris. A szokásos metformin adagok és adagolási terv esetén a steady state plazmakoncentráció 24-48 órán belül érhető el és általában kevesebb, mint 1 $\mu\text{g/ml}$. A kontrollált klinikai vizsgálatok során a legmagasabb metformin plazmaszintek (C_{max}) még maximális dózisok esetén sem haladták meg az 5 $\mu\text{g/ml}$ szintet.

Táplálék hatására a metformin felszívódása csökken, és némileg lelassul. 850 mg-os dózis alkalmazását követően 40%-kal alacsonyabb csúcs plazmakoncentrációt, 25%-os AUC-csökkenést, és a csúcs plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő 35 perccel történő meghosszabbodását figyelték meg. E csökkenés klinikai jelentősége nem ismert.

Eloszlás

A plazmafehérje-kötődés elhanyagolható. A metformin bejut az erythrocitákba. A vér csúcskoncentrációja alacsonyabb, mint a plazma csúcskoncentráció és hozzávetőleg ugyanabban az időben jelentkezik. A vörösvérsejtek a valószínűleg másodlagos eloszlási teret jelentenek. Az átlagos térfogati megoszlás (V_d) 63-276 l.

Biotranszformáció

A metformin a vizelettel változatlan formában ürül. Emberek esetén metabolitokat nem mutattak ki.

Elimináció

A metformin vese-clearance értéke 400 ml/perc, mely jelzi, hogy a metformin glomeruláris filtráció és tubuláris szekréció útján ürül ki. Az orális dózist követően a nyilvánvaló terminális eliminációs felezési idő hozzávetőleg 6,5 óra. Károsodott vesefunkció esetén a vese-clearance a kreatininnel arányosan csökken, így meghosszabbodik az eliminációs felezési idő, mely megnövekedett plazma metformin-szintet eredményez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az Efficibbel állatkísérleteket nem végeztek.

16 hetes vizsgálatok során, melyben kutyáknak adtak metformint önmagában vagy szitagliptinnel együttesen alkalmazva, az együttes alkalmazás során további toxicitást nem figyeltek meg. E vizsgálatokban a NOEL-érték szitagliptin esetén a humán expozíciós szint hozzávetőleg 6-szorosánál, míg metformin esetén a humán expozíciós szint hozzávetőleg 2,5-szeresénél volt megfigyelhető.

Az alábbi adatok a szitagliptinnel és metforminnal külön-külön végzett vizsgálatok eredményeit tükrözik.

Szitagliptin

A rágszálókban a humán szisztémás expozíciós szint 58-szorosánál vese- és májtoxicitást figyeltek meg, míg a hatással nem rendelkező dózisszint a humán expozíciós szint 19-szerese volt. A patkányokban a klinikai expozíciós szint 67-szerese mellett metszőfog-rendellenességeket figyeltek meg. A patkányokon végzett 14 hetes vizsgálat alapján e megfigyelés esetében a hatással nem rendelkező dózisszint 58-szoros volt. Nem ismeretes, hogy e megfigyelések milyen mértékben vonatkoznak az emberre. A kutyákban a klinikai expozíciós szint hozzávetőleg 23-szorosánál a kezeléssel összefüggő, múltó fizikai tüneteket – például nyitott szájjal történő lélegzést, nyálzást, fehér habszerű hányást, ataxiát, remegést, csökkent aktivitást és/vagy összegömbölyödött testtartást – figyeltek meg, melyek közül néhány neurológiai toxicitásra utal. Továbbá, olyan dózisok mellett, melyek a humán expozíciós szint hozzávetőleg 23-szorosának megfelelő szisztémás expozíciós szintet

eredményeztek, szövettanilag minimális vagy enyhe mértékű vázizom-degenerációt észleltek. Az ilyen hatással már nem rendelkező dózisszint a klinikai expozíciós szint 6-szorosa volt.

A szitagliptin a preklinikai vizsgálatok során nem bizonyult genotoxikusnak. A szitagliptin egerekben nem volt karcinogén. Patkányokban a humán expozíciós szint 58-szorosa mellett megnövekedett a máj-adenoma és -karcinoma előfordulási gyakorisága. Mivel kimutatták, hogy a hepatotoxicitás a patkányok esetében korrelációt mutat a hepatikus neopláziák kialakulásával, a májtumorok ezen megnövekedett előfordulási aránya nagy valószínűséggel az ilyen magas dózisonál fellépő krónikus hepatotoxicitás következménye. A magas biztonságossági küszöb (ennek a hatással nem rendelkező dózisszintnek a 19-szerese) miatt e neoplasztikus elváltozások emberek vonatkozásában nem tekintendők relevánsnak.

Nem figyeltek meg a termékenységre gyakorolt nemkívánatos hatást, ha a hím és nőtény patkányoknak a párzási időszak előtt és közben adtak szitagliptint.

Egy a patkányok pre- és posztnatális fejlődésére irányuló vizsgálatban a szitagliptin nem okozott nemkívánatos hatásokat.

A reproduktív toxicitási vizsgálatok a kezeléssel összefüggő magzati borda-rendellenességek (hiányzó, hypoplasiás és lengőbordák) előfordulásának enyhe növekedését mutatták patkányok utódaiban, a humán expozíciós szint 29-szeresét meghaladó szisztémás expozíciós szintnél. Nyulakban anyai toxicitást figyeltek meg a humán expozíciós szint több mint 29-szeresénél. A magas biztonságossági határértékek miatt e megfigyelések nem utalnak hasonló kockázatra az emberi reprodukció terén. A szitagliptin a laktáló patkányok tejébe jelentős mértékben kiválasztódott (tej/plazma arány: 4:1).

Metformin

A hagyományos farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, és reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó preklinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz (E460)
povidon K29/32 (E1201)
nátrium-lauril-szulfát
nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat

poli(vinil-alkohol)
makrogol 3350
talkum (E553b)
titán-dioxid (E171)
vörös vas-oxid (E172)
fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszatlan buborékcsomagolás (PVC/PE/PVDC és alumínium).

14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 db filmtablettát tartalmazó csomag, 196 db (2 doboz x 98 db-os) és 168 db (2 doboz x 84 db-os) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás és 50 x 1 db filmtablettát tartalmazó csomag adagonként perforált buborékcsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Effcib 50 mg/850 mg filmtabletta

EU/1/08/457/001
EU/1/08/457/002
EU/1/08/457/003
EU/1/08/457/004
EU/1/08/457/005
EU/1/08/457/006
EU/1/08/457/007
EU/1/08/457/015
EU/1/08/457/017
EU/1/08/457/019
EU/1/08/457/020

Effcib 50 mg/1000 mg filmtabletta

EU/1/08/457/008
EU/1/08/457/009
EU/1/08/457/010
EU/1/08/457/011
EU/1/08/457/012
EU/1/08/457/013
EU/1/08/457/014
EU/1/08/457/016
EU/1/08/457/018

EU/1/08/457/021
EU/1/08/457/022

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. július 16.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. március 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efficib 50 mg/850 mg filmtabletta
szitagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta
56 filmtabletta
60 filmtabletta
112 filmtabletta
168 filmtabletta
180 filmtabletta
196 filmtabletta
50 x 1 filmtabletta
196 filmtablettát (2 csomag 98 filmtablettát) tartalmazó gyűjtőcsomagolás
168 filmtablettát (2 csomag 84 filmtablettát) tartalmazó gyűjtőcsomagolás

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/457/001 14 filmtabletta
EU/1/08/457/002 28 filmtabletta
EU/1/08/457/003 56 filmtabletta
EU/1/08/457/019 60 filmtabletta
EU/1/08/457/004 112 filmtabletta
EU/1/08/457/005 168 filmtabletta
EU/1/08/457/020 180 filmtabletta
EU/1/08/457/006 196 filmtabletta
EU/1/08/457/007 50 x 1 filmtabletta
EU/1/08/457/015 196 (2 x 98 db) filmtabletta
EU/1/08/457/017 168 (2 x 84 db) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Efficib
50 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

2 csomagot tartalmazó gyűjtőcsomagolás közbenső doboza – Blue Box nélkül - 50 mg/850 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efficib 50 mg/850 mg filmtabletta
szitagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 db filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem hozható kereskedelmi forgalomba.
84 db filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem hozható kereskedelmi forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/457/015
EU/1/08/457/017

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Efficib
50 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efficib 50 mg/850 mg tableta
szitagliptin/metformin-hidroklorid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efficib 50 mg/1000 mg filmtabletta
szitagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta
56 filmtabletta
60 filmtabletta
112 filmtabletta
168 filmtabletta
180 filmtabletta
196 filmtabletta
50 x 1 filmtabletta
196 filmtablettát (2 csomag 98) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás
168 filmtablettát (2 csomag 84) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/457/008 14 filmtabletta
EU/1/08/457/009 28 filmtabletta
EU/1/08/457/010 56 filmtabletta
EU/1/08/457/021 60 filmtabletta
EU/1/08/457/011 112 filmtabletta
EU/1/08/457/012 168 filmtabletta
EU/1/08/457/022 180 filmtabletta
EU/1/08/457/013 196 filmtabletta
EU/1/08/457/014 50 x 1 filmtabletta
EU/1/08/457/016 196 (2 x 98 db) filmtabletta
EU/1/08/457/018 168 (2 x 84 db) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Efficib
50 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZBENSŐ DOBOZON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

2 csomagot tartalmazó gyűjtőcsomagolás közbenső doboza – Blue Box nélkül - 50 mg/1000 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efficib 50 mg/1000 mg filmtabletta
szitagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 db filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem hozható kereskedelmi forgalomba.
84 db filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem hozható kereskedelmi forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/457/016
EU/1/08/457/018

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Efficib
50 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efficib 50 mg/1000 mg tableta
szitagliptin/metformin-hidroklorid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Efficib 50 mg/850 mg filmtabletta
Efficib 50 mg/1000 mg filmtabletta
szitagliptin/metformin-hidroklorid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Efficib és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Efficib szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Efficibet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Efficibet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Efficib és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Efficib két különböző hatóanyagot tartalmaz, szitagliptint és metformint.

- a szitagliptin a DPP-4-gátlók (dipeptidil-peptidáz-4 inhibitorok) csoportjába tartozik.
- a metformin a biguanidok csoportjába tartozik.

E két hatóanyag együttesen szabályozza a cukorbetegség egyik típusaként ismert, a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőtt betegek vércukorszintjét. Ez a gyógyszer elősegíti az inzulinszint étkezés utáni emelkedését és csökkenti a szervezet által termelt cukor mennyiségét.

A diéta és a mozgás betartása mellett ez a gyógyszer segíti a vércukorszint csökkentését. Ezt a gyógyszert önmagában vagy más, a cukorbetegség kezelésére használt gyógyszerekkel (inzulin, szulfonilureák, vagy glitazonok) együtt kell alkalmazni.

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

A 2-es típusú cukorbetegség olyan állapot, amelyben a szervezet nem termel elegendő inzulint és a szervezet által termelt inzulin sem működik olyan jól, ahogyan kellene. A szervezet ezenkívül túl sok cukrot is termelhet. Amikor ez bekövetkezik, a cukor (glükóz) felhalmozódik a vérben, ami súlyos egészségügyi problémákat okozhat, például szívbetegséget, vesebetegséget, vakságot, illetve amputációt.

2. Tudnivalók az Efficib szedése előtt

Ne szedje az Efficibet

- ha allergiás a szitagliptinre vagy a metforminra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha súlyos vesekárosodásban szenved
- ha nem beállított diabétesze (cukorbetegsége) van, amely például súlyos hiperglikémiával (magas vércukorszinttel), hányingerrel, hányással, hasmenéssel, gyors súlyvesztéssel, laktátacidózissal (tejsavas acidózissal) (lásd „A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kockázata” című részt) vagy ketoacidózissal jár. A ketoacidózis lényege, hogy az úgynevezett ketontestek felszaporodnak a vérben, ami diabéteszes prekómához (a kómát megelőző állapothoz) vezethet. Ennek tünetei közé tartozik a hasi fájdalom, a gyors és mély légzés, az aluszékonyság, vagy a szokatlan, gyümölcsös szagú lehelet.
- ha súlyos fertőzésben szenved vagy kiszáradt
- ha kontrasztanyag befecskendezésével járó röntgenvizsgálaton fog részt venni. Kezelőorvosa utasításai szerint, veseműködésétől függően, a röntgenvizsgálat napján és további 2 vagy több napra abba kell hagynia az Efficib szedését.
- ha nemrégiben szívinfarktusa vagy komoly keringési problémája (pl.: sokk) volt vagy légzési nehézség lépett fel Önnél
- ha májbetegsége van
- ha nagy mennyiségű alkoholt fogyaszt (akár napi rendszerességgel, akár alkalmasszerűen)
- ha Ön szoptat

Ne szedje az Efficibet, ha a fentiek közül bármelyik igaz Önre, illetve a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával cukorbetegsége kezelésének egyéb módjairól. Amennyiben kérdése van, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Efficibet szedő betegek esetében hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitist) jelentettek (lásd 4. pont).

Amennyiben a bőr hólyagosodását tapasztalja, az a bullózus pemfigoid nevű betegség tünete lehet. Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy hagyja abba az Efficib szedését.

A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kockázata

Az Efficib egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett laktátacidózist (tejsavas acidózist) okozhat, különösen, ha az Ön veséi nem működnek megfelelően. A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kialakulásának esélye szintén fokozódik nem beállított diabétesz (cukorbetegség), súlyos fertőzés, tartós éhezés vagy alkoholfogyasztás, dehidratáció (testfolyadékhiány; további tájékoztatást lásd alább), májproblémák és minden olyan betegség esetén, amelyben a test egy részének oxigénellátása csökken (mint például súlyos akut szívbetegségben).

Ha a fentiek közül bármelyik Önre vonatkozik, további utasításért forduljon kezelőorvosához.

Rövid ideig hagyja abba az Efficib szedését, ha olyan betegsége van, amely dehidratációval (jelentős testfolyadékhiánnyal) járhat, például súlyos hányás, hasmenés, láz vagy hőhatás, vagy ha a szokásosnál kevesebb folyadékot fogyaszt. További utasításért forduljon kezelőorvosához.

Hagyja abba az Efficib szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha a laktátacidózis (tejsavas acidózis) tünetei közül néhányat tapasztal, mivel az állapot kómához vezethet.

A laktátacidózis (tejsavas acidózis) tünetei:

- hányás,
- hasi fájdalom,
- izomgörcsök,
- súlyos fáradtságérzéssel járó általános rosszullét,
- légzési nehézség,

- csökkent testhőmérséklet és lassú szívverés.

A laktacidózis (tejsavas acidózis) olyan sürgősségi állapot, amely kórházi kezelést igényel.

Az Efficib szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha hasnyálmirigy-betegsége (pl. hasnyálmirigy-gyulladás) van vagy volt.
- ha van vagy volt epeköve, alkoholfüggősége vagy nagyon magas triglicerid-szintje (a zsír egy fajtája) a vérében. Ezek a kórállapotok megnövelhetik a hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának esélyét (lásd 4. pont).
- ha van vagy volt 1-es típusú cukorbetegsége. Ezt néha inzulinfüggő diabétesznek is hívják.
- ha van vagy volt allergiás reakciója a szitagliptinre, metforminra vagy Efficibre (lásd 4. pont).
- ha szulfonilureát vagy inzulint, cukorbetegség kezelésére használt gyógyszereket szed az Efficibbel együtt, mivel alacsony vércukorszint (hipoglikémia) léphet fel Önnél. Kezelőorvosa lecsökkentheti a szulfonilurea vagy az inzulin adagját.

Ha nagyobb műtétre van szüksége, a beavatkozás idejére és azt követően egy bizonyos időre fel kell függesztenie az Efficib szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie az Efficib szedését.

Ha bizonytalan abban, hogy a fentiek közül bármelyik vonatkozik-e Önre, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az Efficib-kezelés során kezelőorvosa legalább évente egyszer ellenőrzi az Ön veseműködését. Gyakoribb ellenőrzésekre lehet szükség idős vagy romló veseműködésű betegeknél.

Gyermekek és serdülők

18 év alatti gyermekek és serdülők nem szedhetik ezt a gyógyszert. A készítmény nem hatásos 10 és 18 év közötti gyermekeknél és serdülőknél. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer biztonságos és hatásos-e, ha 10 év alatti gyermekeknél alkalmazzák.

Egyéb gyógyszerek és az Efficib

Ha Önnél kontrasztanyagos röntgenvizsgálatra vagy más képalkotó vizsgálatra van szükség, amelynek során vérkeringésébe jódtartalmú kontrasztanyagot juttatnak, a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére fel kell függesztenie az Efficib szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie az Efficib szedését.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Gyakoribb vércukorszint- és veseműködés-ellenőrzésekre lehet szüksége, illetve lehet, hogy kezelőorvosa módosítja az Efficib dózisát. Különösen fontos, hogy megemlítsa az alábbiakat:

- gyulladáscsökkentő jellegű megbetegedések, pl. asztma és ízületi gyulladás kezelésére szolgáló (szájon át szedett, belélegzett vagy injekcióban beadott) gyógyszerek (kortikoszteroidok)
- vizeletürítést fokozó gyógyszerek (diuretikumok [vízhajtók])
- fájdalom- és gyulladáscsökkentő gyógyszerek (nem-szteroid gyulladáscsökkentők és COX-2-gátlók, például ibuprofén és celecoxib)
- egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók)
- bronchiális asztma kezelésére szolgáló specifikus gyógyszerek (β -szimpatomimetikumok)
- jódtartalmú kontrasztanyagok vagy alkoholtartalmú gyógyszerek
- gyomorpanaszok kezelésére alkalmazott egyes gyógyszerek, mint pl. a cimetidin
- ranolazin, amely angina (egyfajta mellkasi fájdalom) kezelésére alkalmazott gyógyszer
- dolutegravir, amely HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer
- vandetanib, amely a pajzsmirigyák egy bizonyos típusának (medulláris pajzsmirigyák) kezelésére alkalmazott gyógyszer

- digoxin (szívritmus szabályozására és egyéb szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszer). Lehet, hogy az Efficib szedésekor ellenőrizni kell a vérben levő digoxin szintjét.

Az Efficib egyidejű alkalmazása alkohollal

Kerülje a túlzott alkoholfogyasztást az Efficib szedése idején, mivel az alkohol megnövelheti a laktacidózis (tejsavas acidózis) előfordulásának kockázatát (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ne szedje ezt a gyógyszert, ha terhes vagy szoptat (lásd 2. pont; „**Ne szedje az Efficibet**”).

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Figyelembe kell venni azonban, hogy szitagliptin szedése mellett beszámoltak szédülésről és álomosságról, mely befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Ez a gyógyszer a szulfonilureák csoportjába tartozó gyógyszerekkel vagy inzulinnal együtt szedve hipoglikémiát okozhat, ami befolyásolhatja az Ön gépjárművezetői vagy gépkezelői képességeit, illetve a magasban, vagy nem biztos talajon végzett munkaképességeit.

Az Efficib nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Efficibet?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- Vegyen be egy tablettát:
 - naponta kétszer szájon át
 - étellel együtt, hogy csökkentse a gyomorbántalmak előfordulásának esélyét.
- Vércukorszintjének szabályozása érdekében kezelőorvosa megemelheti a gyógyszer adagját.
- Ha vesekárosodásban szenved, előfordulhat, hogy kezelőorvosa alacsonyabb adagot ír fel.

A gyógyszer szedése mellett is folytassa a kezelőorvosa által ajánlott diétát és győződjön meg róla, hogy napi szénhidrát-bevitele egyenletesen oszlik el.

Nem valószínű, hogy ez a gyógyszer önmagában szedve abnormálisan alacsony vércukorszintet (hipoglikémiát) okoz. Szulfonilurea tartalmú gyógyszer vagy az inzulin és e gyógyszer együttes alkalmazása esetén viszont előfordulhat alacsony vércukorszint (hipoglikémia), ezért kezelőorvosa csökkentheti az Ön szulfonilurea- vagy inzulin adagját.

Ha az előírtnál több Efficibet vett be

Amennyiben az előírtnál többet vett be ebből a gyógyszerből, azonnal értesítse kezelőorvosát. Sürgősen keresse fel a legközelebbi kórházat, ha a tejsavas acidózis tüneteit tapasztalja, például ha fázik vagy rossz a közérzete, erős hányingere van vagy hány, hasi fájdalmat, megmagyarázhatatlan fogyást, izomgörcsöket vagy gyors légzést észlel (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részt).

Ha elfelejtette bevenni az Efficibet

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, pótolja, amint észreveszi. Ha csak a következő esedékes adag bevételekor veszi észre, hagyja ki az elfelejtett adagot és térjen vissza a szokásos adagoláshoz. Ne vegyen be kétszeres adagot ebből a gyógyszerből!

Ha idő előtt abbahagyja az Efficib szedését

Vércukorszintjének folyamatos szabályozása érdekében a gyógyszert a kezelőorvosa által előírt ideig szedje. A gyógyszer szedését nem szabad abbahagyni anélkül, hogy előtte ne beszélne ezt meg kezelőorvosával. Ha abbahagyja az Efficib szedését, a vércukorszintje ismét megemelkedhet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

HAGYJA ABBA az Efficib szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

- Hányingerrel és hányással járó vagy anélküli erős és tartós hasi fájdalom (a gyomortájon), amely kisugározhat a hátába; mivel ezek hasnyálmirigy-gyulladás (pankreátitisz) jelei lehetnek.

Az Efficib egy nagyon ritka (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet), de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett laktacidózist (tejsavas acidózist) okozhat (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt). Ha ez bekövetkezik, **hagyja abba az Efficib szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat**, mivel a laktacidózis kómához vezethet.

Ha Önnél súlyos allergiás reakció lép fel (gyakoriság nem ismert), beleértve a kiütéseket, csalánkiütést, a bőr felhólyagosodását/a bőr hámlását, illetve az arc, ajkak, nyelv és garat feldagadását, amely légzési vagy nyelési nehézséget okozhat, hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal értesítse kezelőorvosát. Kezelőorvosa az allergiás reakció kezelésére szolgáló gyógyszert, illetve cukorbetegsége kezelésére szolgáló más gyógyszert írhat fel Önnek.

Néhány metformint szedő beteg a szitagliptin szedésének megkezdését követően az alábbi mellékhatásokat tapasztalta:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet): alacsony vércukorszint, hányinger, bélgázosság, hányás
Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet): gyomorfájás, hasmenés, székrekedés, álmoság

A szitagliptin és metformin együttes alkalmazásának megkezdését követően néhány betegnél hasmenés, hányinger, bélgázosság, székrekedés, gyomorfájás vagy hányás jelentkezett (gyakori előfordulás).

A gyógyszer szulfonilureával, például glimepiriddel történő együttes alkalmazása során néhány beteg a következő mellékhatásokat tapasztalta:

Nagyon gyakori (10-ből több, mint 1 beteget érinthet): alacsony vércukorszint

Gyakori: székrekedés

Néhány beteg e gyógyszer és a pioglitazon kombinációjának szedésekor a következő mellékhatásokat tapasztalta:

Gyakori: kezek vagy lábak dagadása.

A gyógyszer inzulinnal történő alkalmazása során néhány beteg a következő mellékhatásokat tapasztalta:

Nagyon gyakori: alacsony vércukorszint

Nem gyakori: szájszárazság, fejfájás

Néhány beteg, aki a szitagliptint, az Efficib egyik hatóanyagát, klinikai vizsgálatok során önmagában, az Efficib vagy szitagliptin forgalomba hozatalát követően pedig önmagában vagy más, a cukorbetegségre felírt gyógyszerekkel együtt szedte, a következő mellékhatásokat tapasztalta:

Gyakori: alacsony vércukorszint, fejfájás, felső légúti fertőzés, orrdugulás vagy orrfolyás és torokfájás, csont- és ízületi gyulladás, kar- vagy lábfájdalom

Nem gyakori: szédülés, székrekedés, viszketés

Ritka: csökkent vérlemezkeszám

Gyakoriság nem ismert: veseproblémák (melyek esetenként művesekezést igényelnek), hányás, ízületi fájdalom, izomfájdalom, hátfájás, a tüdők kötőszövetét érintő betegség, bullózus pemfigoid (a bőr hólyagosodásának egy típusa)

Metformin önmagában történő szedése során néhány beteg a következő mellékhatásokat tapasztalta: Nagyon gyakori: hányinger, hányás, hasmenés, gyomorfájás és étvágycsökkenés. Ezek a tünetek a metformin szedésének kezdetén jelentkezhetnek, és általában elmúlnak.

Gyakori: fémes íz érzete

Nagyon ritka: csökkent B12 vitamin-szint, hepatitisz (májgyulladás), csalánkiütés, a bőr kivörösödése (bőrkiütés) vagy viszketés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Efficibet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Efficib?

- A készítmény hatóanyagai a szitagliptin és a metformin.
 - o Minden Efficib 50 mg/850 mg filmtabletta (tabletta) 50 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz.
 - o Minden Efficib 50 mg/1000 mg filmtabletta (tabletta) 50 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:

- Tablettamag: mikrokristályos cellulóz (E460), povidon K 29/32 (E1201), nátrium-lauril-szulfát és nátrium-sztearil-fumarát.
- Filmbevonat: poli(vinil-alkohol), makrogol 3350, talkum (E553b), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172).

Milyen az Efficib külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- Az Efficib 50 mg/850 mg filmtabletta ovális, rózsaszínű filmtabletta, egyik oldalán „515” jelöléssel.
- Az Efficib 50 mg/1000 mg filmtabletta ovális, vörös színű filmtabletta, egyik oldalán „577” jelöléssel.

Átlátszatlan buboréksomagolás (PVC/PE/PVDC és alumínium).

14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 db filmtablettát, 196 db (2 csomag 98 db-os) és 168 db (2 csomag 84 db-os) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás és 50 x 1 db filmtablettát tartalmazó csomag adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
 Tél/Tel: +32 (0)27766211
 dpoc_belux@merck.com

Lietuva

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

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
 Тел.: +359 2 819 3737
 info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
 Tél/Tel: +32 (0)27766211
 dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
 Tel.: +420 233 010 111
 dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
 Tel.: +36 1 888 53 00
 hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
 Tlf: +45 4482 4000
 dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
 Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
 malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
 Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
 e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Tel.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
 medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Almirall, S.A.
Tel: +34 93 291 30 00
info.spain@almirall.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Addenda Pharma S.r.l.
tel.: +39 06 91393303
addendapharma@legalmail.it

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija"
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

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

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.