

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Ristfor 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete  
Ristfor 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Ristfor 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 50 mg sitagliptina v obliki sitagliptinijevega fosfata monohidrata in 850 mg metforminijevega klorida.

### Ristfor 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 50 mg sitagliptina v obliki sitagliptinijevega fosfata monohidrata in 1.000 mg metforminijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

### Ristfor 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Rožnate filmsko obložene tablete v obliki kapsule, z oznako "515" na eni strani.

### Ristfor 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

Rdeče filmsko obložene tablete v obliki kapsule, z oznako "577" na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Za odrasle bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2:

Zdravilo Ristfor je indicirano kot dodatek dieti in telesni aktivnosti za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih z neustrezno nadzorovano sladkorno boleznijo pri jemanju največjega odmerka samega metformina, ki ga prenašajo, ali pri bolnikih, ki že prejemajo kombinacijo sitagliptina in metformina.

Zdravilo Ristfor je indicirano v kombinaciji s sulfonilsečnino (tj. trojno kombinirano zdravljenje) kot dodatek dieti in telesni aktivnosti pri bolnikih z neustrezno nadzorovano sladkorno boleznijo pri jemanju največjega odmerka metformina, ki ga prenašajo, in sulfonilsečnine.

Zdravilo Ristfor je indicirano za trojno kombinirano zdravljenje z agonistom receptorja gama, aktiviranega s peroksisomskim proliferatorjem (PPAR $\gamma$  - *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) (tj. s tiazolidindionom) kot dodatek dieti in telesni aktivnosti pri bolnikih z neustrezno nadzorovano sladkorno boleznijo pri jemanju največjega odmerka metformina, ki ga prenašajo, in agonista PPAR $\gamma$ .

Zdravilo Ristfor je indicirano tudi kot dodatno zdravljenje k insulinu (tj. trojno kombinirano zdravljenje) kot dodatek dieti in telesni aktivnosti za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih, pri katerih s stabilnim odmerkom insulina in samim metforminom urejenost glikemije ni zadostna.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Odmerek zdravila Ristfor pri antidiabetičnem zdravljenju je treba prilagoditi na podlagi bolnikovega trenutnega režima zdravljenja, učinkovitosti in tolerabilnosti, pri tem pa se ne sme preseči največjega dovoljenega dnevnega odmerka 100 mg sitagliptina.

### *Odrasli z normalnim delovanjem ledvic (GFR $\geq$ 90 ml/min)*

#### Pri bolnikih z neustreznim nadzorom z največjim odmerkom metformina, ki ga prenašajo, pri samostojnem zdravljenju

Pri bolnikih, pri katerih nadzor z metforminom samim ni ustrezen, mora običajni začetni odmerek zagotoviti 50 mg sitagliptina dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek 100 mg) in odmerek metformina, ki ga že jemljejo.

#### Pri bolnikih, ki prehajajo s sočasnega jemanja sitagliptina in metformina

Pri bolnikih, ki prehajajo s sočasnega jemanja sitagliptina in metformina, je treba zdravljenje z zdravilom Ristfor začeti z odmerkom sitagliptina in metformina, ki ga že jemljejo.

#### Pri bolnikih z neustreznim nadzorom pri dvojni kombinaciji z največjim odmerkom metformina, ki ga prenašajo, in sulfonilsečnino

Odmerek mora zagotoviti 50 mg sitagliptina dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek 100 mg) in podoben odmerek metformina, kot ga že jemljejo. Kadar se zdravilo Ristfor uporablja v kombinaciji s sulfonilsečnino, bo morda potreben manjši odmerek sulfonilsečnine za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo (glejte poglavje 4.4).

#### Pri bolnikih z neustreznim nadzorom pri dvojni kombinaciji z največjim odmerkom metformina, ki ga prenašajo, in agonistom PPAR $\gamma$

Odmerek mora zagotoviti 50 mg sitagliptina dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek 100 mg) in podoben odmerek metformina, kot ga že jemljejo.

#### Pri bolnikih z neustreznim nadzorom pri dvojni kombinaciji z insulinom in največjim odmerkom metformina, ki ga prenašajo

Odmerek mora zagotoviti 50 mg sitagliptina dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek 100 mg) in podoben odmerek metformina, kot ga že jemljejo. Kadar se zdravilo Ristfor uporablja v kombinaciji z insulinom, bo morda potreben manjši odmerek insulina za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo (glejte poglavje 4.4).

Za različne odmerke metformina je zdravilo Ristfor na voljo v jakostih po 50 mg sitagliptina in 850 mg metforminijevega klorida ali 1.000 mg metforminijevega klorida.

Vsi bolniki morajo nadaljevati s priporočeno dieto z ustrezno porazdelitvijo zaužitih ogljikovih hidratov tekom dneva.

### Posebne populacije

#### *Ledvična okvara*

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije [GFR - *glomerular filtration rate*]  $\geq$  60 ml/min) prilagoditev odmerka ni potrebna. GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3 do 6 mesecev.

Najbolje je, da se največji dnevni odmerek metformina razdeli v 2 do 3 dnevne odmerke. Pri bolnikih z GFR  $<$  60 ml/min je treba pred uvedbo metformina pregledati dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Če ni na voljo ustrezne jakosti zdravila Ristfor, je treba namesto fiksne kombinacije uporabiti posamične monokomponente.

<u>GFR ml/min</u>	<u>metformin</u>	<u>sitagliptin</u>
60-89	<i>Največji dnevni odmerek je 3.000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.</i>	<i>Največji dnevni odmerek je 100 mg.</i>
45-59	<i>Največji dnevni odmerek je 2.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.</i>	<i>Največji dnevni odmerek je 100 mg.</i>
30-44	<i>Največji dnevni odmerek je 1.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.</i>	<i>Največji dnevni odmerek je 50 mg.</i>
< 30	<i>Metformin je kontraindiciran.</i>	<i>Največji dnevni odmerek je 25 mg.</i>

#### *Jetrna okvara*

Zdravila Ristfor se pri bolnikih z okvaro jeter ne sme uporabljati (glejte poglavje 5.2).

#### *Starejši bolniki*

Metformin in sitagliptin se izločata skozi ledvice, zato je pri uporabi zdravila Ristfor pri starejših potrebna previdnost. Spremljanje delovanja ledvic je potrebno za preprečevanje laktacidoze, povezane z metforminom, zlasti pri starejših (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### *Pediatrična populacija*

Zdravila Ristfor se zaradi nezadostne učinkovitosti ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, starih od 10 do 17 let. Trenutno razpoložljivi podatki so navedeni v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2. Pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 10 let, zdravila Ristfor niso preučevali.

#### Način uporabe

Zdravilo Ristfor je treba jemati dvakrat na dan s hrano, da se zmanjšajo neželeni učinki metformina na prebavila.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Ristfor je kontraindicirano pri:

- preobčutljivosti na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavji 4.4 in 4.8);
- vseh vrstah akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza);
- stanju pred diabetično komo;
- hudi ledvični odpovedi (GFR < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.4);
- akutnih stanjih, pri katerih obstaja možnost poslabšanja delovanja ledvic, kot so:
  - dehidracija,
  - huda okužba,
  - šok,
  - intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev (glejte poglavje 4.4);
- akutnih ali kroničnih boleznih, ki lahko povzročijo hipoksijo tkiv, kot so:
  - srčna ali respiratorna odpoved,
  - nedavni miokardni infarkt,
  - šok;
- okvari jeter;

- akutni zastrupitvi z alkoholom, alkoholizmu;
- dojenju.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Splošno

Zdravila Ristfor se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 in za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

##### Akutni pankreatitis

Uporaba inhibitorjev DPP-4 je povezana s tveganjem za razvoj akutnega pankreatitisa. Bolnike je treba seznaniti z značilnim simptomom akutnega pankreatitisa, to je z dolgotrajno hudo bolečino v trebuhu. Opazili so, da je po prenehanju jemanja sitagliptina pankreatitis izginil (z ali brez podpornega zdravljenja), v zelo redkih primerih pa so poročali o nekrotizirajočem ali hemoragičnem pankreatitisu in/ali smrti. Ob sumu na pankreatitis je treba prenehati z jemanjem zdravila Ristfor in drugih zdravil, ki bi lahko povzročila pankreatitis. V primeru potrjenega akutnega pankreatitisa se zdravila Ristfor ne sme ponovno uvesti. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli pankreatitis.

##### Laktacidoza

Laktacidoza, redek a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (hudo bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje metformina začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem metformina in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi ( $< 7,35$ ), zvišane ravni laktata v plazmi ( $> 5$  mmol/l) in zvečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

##### Delovanje ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja, nato pa v rednih presledkih (glejte poglavje 4.2). Zdravilo Ristfor je kontraindicirano pri bolnikih z GFR  $< 30$  ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki spremenijo delovanje ledvic (glejte poglavje 4.3).

##### Hipoglikemija

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ristfor v kombinaciji s sulfonilsečnino ali z insulinom, se lahko pojavi tveganje za hipoglikemijo. Zato je morda treba zmanjšati odmerek sulfonilsečnine ali insulina.

##### Preobčutljivostne reakcije

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, poročali o hudih preobčutljivostnih reakcijah. Med temi reakcijami so anafilaksa, angioedem in ekfoliativna stanja na koži, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom. Te reakcije so se pojavile v prvih treh mesecih po začetku zdravljenja s sitagliptinom, v nekaterih poročilih pa po prvem odmerku. Pri sumu na preobčutljivostne reakcije morate zdravljenje z zdravilom Ristfor prekiniti, oceniti druge morebitne vzroke za ta neželeni učinek in začeti zdraviti sladkorno bolezen z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.8).

### Bulozni pemfigoid

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce DPP-4, vključno s sitagliptinom, poročali o buloznem pemfigoidu. Ob sumu na bulozni pemfigoid je treba zdravljenje z zdravilom Ristfor prekiniti.

### Kirurški poseg

Uporabo zdravila Ristfor je treba v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo prekiniti. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

### Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Zdravilo Ristfor je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

### Spremembe kliničnega statusa pri bolnikih s predhodno nadzorovano sladkorno boleznijo tipa 2

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, predhodno dobro nadzorovano z jemanjem zdravila Ristfor, pri katerih se pojavijo nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav ali klinične bolezni (zlasti nejasne ali slabo opredeljene bolezni), je treba čim prej ugotoviti, če imajo ketoacidozo ali laktacidozo. Pregled mora vključevati kontrolo elektrolitov in ketonov v serumu, glukoze v krvi in, če je indicirano, vrednost pH v krvi ter raven laktata, piruvata in metformina. Če se pojavi acidoza v kateri koli obliki, je treba zdravljenje takoj prekiniti in primerno ukrepati.

### Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Pri sočasni uporabi večkratnih odmerkov sitagliptina (50 mg dvakrat na dan) in metformina (1.000 mg dvakrat na dan) se farmakokinetika sitagliptina ali metformina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ni pomembno spremenila.

Študije farmakokinetičnih interakcij z zdravilom Ristfor niso bile izvedene, vendar pa so take študije opravili s posameznima učinkovinama, sitagliptinom in metforminom.

### Sočasna uporaba ni priporočljiva

#### Alkohol

Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter.

#### Jodirana kontrastna sredstva

Zdravilo Ristfor je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### Kombinacije, ki zahtevajo previdnost pri uporabi

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko zveča tveganje za laktacidozo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na običajne ledvične tubularne transportne sisteme, ki so udeleženi pri izločanju metformina skozi ledvice (npr. prenašalci organskih kationov [OCT]2/ zaviralci beljakovine, ki je odgovorna za ekstruzijo več zdravil in toksinov [MATE - *multidrug and toxin extrusion*], kot so ranolazin, vandetanib, dolutegravir in cimetidin), bi lahko zvečala sistemsko izpostavljenost metforminu in tveganje za laktacidozo. Potrebno je razmisliti o koristih in tveganjih sočasne uporabe. Pri sočasnem jemanju teh zdravil je treba razmisliti o skrbnem spremljanju urejenosti glikemije, prilagoditvi odmerkov znotraj priporočenih vrednosti in spremembi zdravljenja sladkorne bolezni.

Glukokortikoidi (dani sistemsko ali lokalno), beta-2-agonisti in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. Bolnika je treba s tem seznaniti in pogosteje opravljati teste za določanje koncentracije glukoze v krvi, še zlasti na začetku zdravljenja s takimi zdravili. Po potrebi odmerki antidiabetika prilagodite med zdravljenjem z drugim zdravilom in ob ukinitvi drugega zdravila.

Zaviralci ACE lahko zmanjšajo koncentracijo glukoze v krvi. Po potrebi odmerki antidiabetikov prilagodite med zdravljenjem z drugim zdravilom in ob ukinitvi drugih zdravil.

#### Učinki drugih zdravil na sitagliptin

Spodaj opisani podatki *in vitro* in klinični podatki kažejo, da je tveganje za klinično pomembne interakcije pri sočasni uporabi drugih zdravil majhno.

Študije *in vitro* so pokazale, da je primarni encim, odgovoren za omejeno presnovo sitagliptina, CYP3A4, pri presnovi pa sodeluje tudi CYP2C8. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ima presnova, vključno s presnovo preko CYP3A4, le majhno vlogo pri očistku sitagliptina. Presnova ima lahko pomembnejšo vlogo pri izločanju sitagliptina pri hudi ledvični okvari ali pri končni ledvični odpovedi (ESRD – *End-Stage Renal Disease*). Zato je mogoče, da pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo močni zaviralci encima CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromicin) spremenijo farmakokinetiko sitagliptina. Učinkov močnih zaviralcev encima CYP3A4 pri ledvični okvari v klinični študiji niso ovrednotili.

Študije transporta *in vitro* so pokazale, da je sitagliptin substrat za p-glikoprotein in organski anionski prenašalec-3 (OAT3). *In vitro* je probenecid zaviral transport sitagliptina, ki ga uravnava OAT3, čeprav se smatra, da je tveganje za klinično pomembne interakcije majhno. Sočasne uporabe zaviralcev OAT3 *in vivo* niso ovrednotili.

*Ciklosporin*: Izvedena je bila študija, ki je ovrednotila učinek ciklosporina, močnega zaviralca p-glikoproteina, na farmakokinetiko sitagliptina. Pri sočasni uporabi sitagliptina v obliki enkratnega 100 mg peroralnega odmerka in ciklosporina v obliki enkratnega 600 mg peroralnega odmerka sta se vrednosti AUC in  $C_{max}$  sitagliptina povečali, in sicer AUC za približno 29 %,  $C_{max}$  pa za približno 68 %. Te spremembe farmakokinetike sitagliptina niso smatrali za klinično pomembne. Ledvični očistek sitagliptina se ni pomembno spremenil. Zato ni pričakovati pomembnih interakcij z drugimi zaviralci p-glikoproteina.

#### Učinki sitagliptina na druga zdravila

*Digoksin*: Sitagliptin je imel majhen učinek na koncentracijo digoksina v plazmi. Po 10-dnevnem odmerjanju 0,25 mg digoksina v kombinaciji s 100 mg sitagliptina dnevno se je vrednost AUC digoksina v plazmi povečala povprečno za 11 %, vrednost  $C_{max}$  v plazmi pa povprečno za 18 %. Prilagoditve odmerka digoksina ne priporočamo. Vendar pa je treba pri sočasni uporabi sitagliptina in digoksina bolnike s tveganjem za toksične učinke digoksina spremljati.

Podatki *in vitro* kažejo, da sitagliptin ne zavira in ne inducira izoencimov CYP450. V kliničnih študijah sitagliptin ni pomembno spremenil farmakokinetike metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, varfarina ali peroralnih kontraceptivov. To je *in vivo* pokazatelj, da je nagnjenost k povzročanju interakcij s substrati encimov CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 in organskih kationskih prenašalcev (OCT) majhna. Sitagliptin lahko *in vivo* blago zavira p-glikoprotein.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi sitagliptina pri nosečnicah. Študije na živalih so pri velikih odmerkih sitagliptina pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Maloštevilni podatki nakazujejo, da uporaba metformina pri nosečnicah ni povezana s povečanim tveganjem za prirojene malformacije. Študije na živalih z metforminom ne kažejo na škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte tudi poglavje 5.3).

Bolnice med nosečnostjo ne smejo jemati zdravila Ristfor. Če želi bolnica zanositi ali če zanosi, je treba zdravljenje prekiniti, bolnica pa mora čim prej preiti na zdravljenje z insulinom.

### Dojenje

Študij s kombinacijo učinkovin tega zdravila na doječih živalih niso opravili. V študijah, opravljenih s posameznima učinkovinama, sta se sitagliptin in metformin izločala v mleko doječih podgan. Metformin se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Ni znano, ali se sitagliptin izloča v materino mleko. Zato ženske, ki dojijo, zdravila Ristfor ne smejo jemati (glejte poglavje 4.3).

### Plodnost

Podatki za živali ne kažejo na vpliv zdravljenja s sitagliptinom na plodnost samcev in samic. Podatkov za ljudi ni na voljo.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ristfor nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa je treba pri vožnji in upravljanju strojev upoštevati, da so pri uporabi sitagliptina poročali o omotici in zaspanosti.

Poleg tega je treba bolnike, ki jemljejo zdravilo Ristfor skupaj s sulfonilsečnino ali z insulinom, opozoriti na tveganje za pojav hipoglikemije.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Kliničnih terapevtskih preskušanj z zdravilom Ristfor niso izvedli, vendar pa so dokazali bioekvivalenco zdravila Ristfor in sočasne uporabe sitagliptina in metformina (glejte poglavje 5.2). Poročali so o resnih neželenih učinkih, vključno s pankreatitisom in preobčutljivostnimi reakcijami. O hipoglikemiji so poročali pri kombinaciji s sulfonilsečnino (13,8 %) in z insulinom (10,9 %).

### Sitagliptin in metformin

#### *Tabelarni pregled neželenih učinkov*

Neželeni učinki so navedeni spodaj in v skladu z MedDRA razvrščeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti (preglednica 1). Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

### **Preglednica 1: Pogostnost neželenih učinkov iz s placebom nadzorovanih kliničnih študij sitagliptina in metformina samega in iz obdobja trženja zdravila**

Neželeni učinek	Pogostnost neželenega učinka
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
trombocitopenija	redki



Neželeni učinek	Pogostnost neželenega učinka
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami <sup>*,†</sup>	neznana pogostnost
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
hipoglikemija <sup>†</sup>	pogosti
<b>Bolezni živčevja</b>	
zaspanost	občasni
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
intersticijska pljučna bolezen <sup>*</sup>	neznana pogostnost
<b>Bolezni prebavil</b>	
diareja	občasni
navzea	pogosti
flatulenca	pogosti
zaprtje	občasni
bolečina v zgornjem delu trebuha	občasni
bruhanje	pogosti
akutni pankreatitis <sup>*,†,‡</sup>	neznana pogostnost
smrtni in nesmrtni hemoragični in nekrotizirajoči pankreatitis <sup>*,†</sup>	neznana pogostnost
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
pruritus <sup>*</sup>	občasni
angioedem <sup>*,†</sup>	neznana pogostnost
izpuščaj <sup>*,†</sup>	neznana pogostnost
urtikarija <sup>*,†</sup>	neznana pogostnost
kožni vaskulitis <sup>*,†</sup>	neznana pogostnost
eksfoliativna stanja na koži, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom <sup>*,†</sup>	neznana pogostnost
bulozni pemfigoid <sup>*</sup>	neznana pogostnost
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
artralgija <sup>*</sup>	neznana pogostnost
mialgija <sup>*</sup>	neznana pogostnost
bolečine v okončinah <sup>*</sup>	neznana pogostnost
bolečine v hrbtu <sup>*</sup>	neznana pogostnost
artropatija <sup>*</sup>	neznana pogostnost
<b>Bolezni sečil</b>	
okvara ledvične funkcije <sup>*</sup>	neznana pogostnost
akutna odpoved ledvic <sup>*</sup>	neznana pogostnost

\* Neželeni učinki so bili zabeleženi v obdobju trženja zdravila.

† Glejte poglavje 4.4.

‡ Glejte Študija srčno-žilne varnosti TECOS spodaj.

### Opis izbranih neželenih učinkov

Nekatere neželene učinke so opazili pogosteje v študijah kombinirane uporabe sitagliptina in metformina z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni kot v študijah samo sitagliptina in metformina. Ti so vključevali hipoglikemijo (pogostnost - zelo pogosta s sulfonilsečnino ali insulinom), zaprtje (pogostnost - pogosta s sulfonilsečnino), periferni edem (pogostnost - pogosta s pioglitazonom) ter glavobol in suha usta (pogostnost - občasna z insulinom).

#### *Sitagliptin*

V študijah samostojnega zdravljenja, v katerih so primerjali sitagliptin v odmerku 100 mg enkrat na dan in placebo, so poročali o naslednjih neželenih učinkih: glavobol, hipoglikemija, zaprtje in omotica.

Pri teh bolnikih so neželeni učinki, o katerih so poročali ne glede na vzročno povezavo z zdravilom in ki so se pojavili pri vsaj 5 % bolnikov, vključevali okužbo zgornjih dihal in nazofaringitis. Poleg tega so občasno poročali o osteoartritisu in bolečinah v okončinah (> 0,5 % pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, kot pri kontrolni skupini).

#### *Metformin*

V kliničnih študijah metformina in v času njegovega trženja so zelo pogosto poročali o gastrointestinalnih simptomih. Gastrointestinalni simptomi, kot so navzea, bruhanje, diareja, bolečina v trebuhu in izguba apetita, se pojavijo najpogosteje med začetkom zdravljenja in v večini primerov spontano izzvenijo. Dodatni neželeni učinki, povezani z metforminom, vključujejo kovinski okus (pogost), laktacidozo, okvaro delovanja jeter, hepatitis, urtikarijo, eritem in pruritus (zelo redki). Dolgotrajno zdravljenje z metforminom je bilo povezano z zmanjšanjem absorpcije vitamina B12, kar lahko zelo redko povzroči klinično pomembno pomanjkanje vitamina B12 (npr. megaloplastno anemijo). Kategorije pogostnosti temeljijo na informacijah iz njegovega povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki je na voljo v EU.

### Pediatrična populacija

V kliničnih preskušanjih s kombinacijo sitagliptin + metformin pri pediatričnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih od 10 do 17 let, je bil profil neželenih učinkov na splošno primerljiv s profilom, opaženem pri odraslih. Pri pediatričnih bolnikih, ki so ali niso prejeli inzulina, je bil sitagliptin povezan s povečanim tveganjem za hipoglikemijo.

#### *Študija srčno-žilne varnosti TECOS*

Preskušanje TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) je v populaciji z namenom zdravljenja vključevalo 7.332 bolnikov, ki so prejeli 100 mg sitagliptina na dan (ali 50 mg na dan, če so imeli izhodiščno eGFR  $\geq 30$  in  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), in 7.339 bolnikov, ki so prejeli placebo. Tako sitagliptin kot placebo sta bila dodana običajnemu zdravljenju glede na regionalne smernice za HbA<sub>1c</sub> in srčno-žilne dejavnike tveganja. Celotna pojavnost resnih neželenih dogodkov je bila pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, podobna kot pri tistih, ki so prejeli placebo.

V populaciji z namenom zdravljenja je bila med bolniki, ki so v izhodišču uporabljali insulin in/ali sulfonilsečnino, pojavnost hude hipoglikemije 2,7 % med tistimi, ki so prejeli sitagliptin, in 2,5 % med tistimi, ki so prejeli placebo; med bolniki, ki v izhodišču niso prejeli insulina in/ali sulfonilsečnine, je bila pojavnost hude hipoglikemije 1,0 % med bolniki, ki so prejeli sitagliptin, in 0,7 % med tistimi, ki so prejeli placebo. Pojavnost s presojo potrjenega pankreatitisa je bila 0,3 % med prejemniki sitagliptina in 0,2 % med prejemniki placeba.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih so zdrave osebe prejemale enkratne odmerke do 800 mg sitagliptina. V eni študiji so pri odmerku 800 mg sitagliptina opazili minimalno podaljšanje intervala QTc, ki pa ni veljalo za klinično pomembno. Izkušenj z odmerki, večjimi od 800 mg, iz kliničnih študij ni. V študijah večkratnih odmerkov I. faze niso opazili od odmerka odvisnih kliničnih neželenih učinkov sitagliptina pri odmerkih do 600 mg na dan v obdobju do 10 dni in 400 mg na dan v obdobju do 28 dni.

Precej preveliko odmerjanje metformina (ali sočasno tveganje za laktacidozo) lahko povzroči laktacidozo, ki pa je nujen primer in se mora zdraviti v bolnišnici. Najučinkovitejši način za odstranitev laktata in metformina je hemodializa.

V kliničnih študijah so približno 13,5 % odmerka odstranili s 3- do 4-urno hemodializo. Pretehtati je treba možnost daljše hemodialize, če je klinično primerno. Ni znano, ali se sitagliptin dializira s peritonealno dializo.

V primeru prevelikega odmerjanja so smiselni običajni podporni ukrepi, na primer odstranitev neabsorbiranega zdravila iz prebavil, uvedba kliničnega nadzora (vključno s spremljanjem elektrokardiograma) in po potrebi uvedba podpornega zdravljenja.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, Kombinacije peroralnih antidiabetikov, oznaka ATC: A10BD07

Zdravilo Ristfor je kombinacija dveh antidiabetičnih zdravil s komplementarnim mehanizmom delovanja, namenjeno izboljšanju urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Vsebuje sitagliptinijev fosfat, ki je zaviralec dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4), in metforminijev klorid, ki spada med bigvanide.

#### Sitagliptin

##### *Mehanizem delovanja*

Sitagliptinijev fosfat je peroralno aktiven, močan in zelo selektiven zaviralec encima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) in se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. Zaviralci DPP-4 so učinkovine, ki delujejo kot spodbujevalci inkretina. Z zaviranjem encima DPP-4 sitagliptin zviša raven dveh znanih inkretinskih hormonov, glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1 - *glucagon-like peptide-1*) in od glukoze odvisnega insulinotropnega polipeptida (GIP - *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). Inkretini so del endogenega sistema za fiziološko uravnavanje homeostaze glukoze. Kadar je koncentracija glukoze v krvi normalna ali zvišana, GLP-1 in GIP povečata sintezo insulina in njegovo sproščanje iz celic beta trebušne slinavke. GLP-1 tudi zmanjša izločanje glukagona iz celic alfa trebušne slinavke, kar povzroči zmanjšano nastajanje glukoze v jetrih. Kadar so ravni glukoze v krvi nizke, se izločanje insulina ne spodbudi in sekrecija glukagona se ne zavira. Sitagliptin je močan in zelo selektiven zaviralec encima DPP-4 ter pri terapevtskih koncentracijah ne zavira sorodnih encimov DPP-8 ali DPP-9. Sitagliptin se po kemijski strukturi in farmakološkem delovanju razlikuje od analogov GLP-1, insulina, sulfonilsečnin ali meglitinidov, bigvanidov, agonistov receptorjev gama, aktiviranih s peroksisomskim proliferatorjem (PPAR $\gamma$ ), zaviralcev alfa-glukozidaze in analogov amilina.

V dvodnevni študiji pri zdravih osebah je sitagliptin sam povečal koncentracijo aktivnega GLP-1, pri čemer je tudi sam metformin v podobnem obsegu povečal koncentracijo aktivnega in celokupnega GLP-1. Sočasno jemanje sitagliptina in metformina ima aditivni učinek na koncentracijo aktivnega GLP-1. Sitagliptin je povečal koncentracijo aktivnega GIP, metformin pa ne.

### *Klinična učinkovitost in varnost*

Na splošno je sitagliptin izboljšal urejenost glikemije, če se je uporabljal sam ali v kombinaciji z drugimi zdravili pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

V kliničnih preskušanjih je samostojno zdravljenje s sitagliptinom izboljšalo urejenost glikemije s pomembnim zmanjšanjem ravni hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) in glukoze na tešče ter po obroku. Znižanje glukoze v plazmi na tešče so opazili po 3 tednih, ko so jo prvič merili. Pojavnost hipoglikemije pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, je bila podobna kot pri placebo. Telesna masa se v primerjavi z začetno vrednostjo ni povečala. Opazili so izboljšanje surogatnih markerjev funkcije celic beta, vključno s HOMA-β (*Homeostasis Model Assessment-β*), razmerjem proinsulin/insulin in meritvami odzivnosti celic beta pri tolerančnem testu s hrano (s pogostim vzorčenjem).

### Študije sitagliptina v kombinaciji z metforminom

V 24-tedenski s placebo nadzorovani študiji, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), če so ga dodali obstoječemu zdravljenju z metforminom, je sitagliptin pomembno izboljšal glikemične parametre v primerjavi s placebo. Glede na začetno vrednost je bila sprememba telesne mase pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, podobna kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V tej študiji je bila pojavnost hipoglikemije, o kateri so poročali, podobna pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, in pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

V 24-tedenski s placebo nadzorovani študiji začetnega zdravljenja je sitagliptin v odmerku 50 mg dvakrat na dan v kombinaciji z metforminom (500 mg ali 1.000 mg dvakrat na dan) pomembno izboljšal glikemične parametre v primerjavi z zdravljenjem z vsakim zdravilom posebej. Zmanjšanje telesne mase je bilo pri uporabi kombinacije sitagliptina in metformina podobno kot pri uporabi metformina samega ali placebo; telesna masa se pri bolnikih, ki so prejeli samo sitagliptin, v primerjavi z začetno vrednostjo ni spremenila. Pojavnost hipoglikemije je bila podobna v vseh skupinah.

### Študija sitagliptina v kombinaciji z metforminom in s sulfonilsečnino

Zasnovana je bila 24-tedenska s placebo nadzorovana študija, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), če so ga dodali glimepiridu (samemu ali v kombinaciji z metforminom). Pri dodatku sitagliptina glimepiridu in metforminu so se glikemični parametri pomembno izboljšali. Bolnikom, ki so prejeli sitagliptin, se je telesna masa v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, zmerno povečala (+1,1 kg).

### Študija sitagliptina v kombinaciji z metforminom in agonistom PPAR $\gamma$

Zasnovana je bila 26-tedenska s placebo nadzorovana študija, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), če so ga dodali kombinaciji pioglitazona in metformina. Pri dodatku sitagliptina pioglitazonu in metforminu so se glikemični parametri pomembno izboljšali. Sprememba telesne mase glede na začetno vrednost je bila podobna pri bolnikih, ki so se zdravili s sitagliptinom, in pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Tudi pojavnost hipoglikemije je bila pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin in tistih, ki so prejeli placebo, podobna.

### Študija sitagliptina v kombinaciji z metforminom in insulinom

Zasnovana je bila 24-tedenska s placebo nadzorovana študija, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), če so ga dodali insulinu (vsaj 10 tednov stabilen odmerek) z ali brez metformina (vsaj 1.500 mg). Pri bolnikih, ki so prejeli dvofazni insulin, je bil povprečni dnevni odmerek 70,9 enot/dan. Pri bolnikih, ki so prejeli srednje ali dolgodelujoči insulin, je bil povprečni dnevni odmerek 44,3 enot/dan. Podatki za 73 % bolnikov, ki so prejeli metformin, so predstavljeni v preglednici 2. Pri dodatku sitagliptina insulinu so se glikemični parametri pomembno izboljšali. V nobeni skupini ni bilo nobenih pomembnih razlik v telesni masi glede na začetne vrednosti.

**Preglednica 2: Vrednosti HbA<sub>1c</sub> v s placebom nadzorovanih študijah kombiniranega zdravljenja s sitagliptinom in metforminom\***

Študija	Povprečna začetna vrednost HbA <sub>1c</sub> (%)	Povprečna sprememba vrednosti HbA <sub>1c</sub> od izhodišča (%)	S placebom korigirana povprečna sprememba vrednosti HbA <sub>1c</sub> (%) (95-odstotni IZ)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z metforminom <sup>  </sup> (n = 453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z glimepiridom in metforminom <sup>  </sup> (n = 115)	8,3	-0,6 <sup>†</sup>	-0,9 <sup>†,‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju s pioglitazonom in metforminom <sup>  </sup> (n = 152)	8,8	-1,2 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-1,0, -0,5)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z insulinom in metforminom <sup>  </sup> (n = 223)	8,7	-0,7 <sup>§</sup>	-0,5 <sup>§,‡</sup> (-0,7, -0,4)
Začetno zdravljenje (dvakrat na dan) <sup>  </sup> : sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (n = 183)	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†,‡</sup> (-1,8, -1,3)
Začetno zdravljenje (dvakrat na dan) <sup>  </sup> : sitagliptin 50 mg + metformin 1.000 mg (n = 178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†,‡</sup> (-2,3, -1,8)

\* Vsi zdravljeni bolniki (»*intention-to-treat*« analiza)

<sup>†</sup> Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno predhodnemu statusu zdravljenja sladkorne bolezni in začetni vrednosti

<sup>‡</sup> p < 0,001 v primerjavi s placebom ali placebom + kombiniranim zdravljenjem

<sup>||</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) v 24. tednu

<sup>¶</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) v 26. tednu

<sup>§</sup> Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno glede na uporabo insulina pri 1. obisku (dvofazni oz. srednje ali dolgo delujoči) in glede na začetno vrednost

V 52-tedenski študiji, v kateri so primerjali učinkovitost in varnost dodatnega zdravljenja s sitagliptinom v odmerku 100 mg enkrat na dan ali z glipizidom (sulfonilsečnina) pri bolnikih z neustrezno urejenostjo glikemije s samostojnim zdravljenjem z metforminom, je sitagliptin povzročil podobno zmanjšanje HbA<sub>1c</sub> kot glipizid (-0,7 % povprečna sprememba glede na začetno vrednost po 52 tednih, pri izhodiščni vrednosti HbA<sub>1c</sub> približno 7,5 % v obeh skupinah). Povprečni odmerek glipizida, ki so ga uporabili v primerjalni skupini, je bil 10 mg na dan, pri čemer je ves čas trajanja študije približno 40 % bolnikov potrebovalo odmerke glipizida ≤ 5 mg/dan. Vendar pa je zaradi pomanjkanja učinkovitosti v skupini, ki je prejela sitagliptin, zdravljenje prekinilo več bolnikov kot v skupini, ki je prejela glipizid. Pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, so opazili pomembno povprečno zmanjšanje telesne mase glede na začetno vrednost (-1,5 kg) v primerjavi s pomembnim povečanjem telesne mase pri bolnikih, ki so prejeli glipizid (+1,1 kg). V tej študiji se je razmerje proinsulin/insulin, ki je označevalec učinkovitosti sinteze in sproščanja insulina, pri zdravljenju s sitagliptinom izboljšalo, pri zdravljenju z glipizidom pa poslabšalo. Pojavnost hipoglikemije je bila v skupini, ki je prejela sitagliptin (4,9 %), pomembno manjša kot v skupini, ki je prejela glipizid (32,0 %).

Zasnovana je bila 24-tedenska s placebom nadzorovana študija, ki je vključevala 660 bolnikov in v kateri so vrednotili učinkovitost varčevanja z insulinom in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), ki so ga tekom intenziviranja insulinskega zdravljenja dodajali insulinu glargin, z ali brez metformina (najmanj 1.500 mg). Med bolniki, ki so prejeli metformin, je bila začetna vrednost HbA<sub>1c</sub> 8,70 %, začetni odmerek insulina pa je bil 37 i.e./dan. Bolnikom je bilo naročeno, da si odmerek insulina glargin titrirajo glede na vrednosti glukoze na tešče v krvi, odvzeti iz prsta. Med bolniki, ki so prejeli metformin, je pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom, v 24. tednu povečanje dnevnega odmerka insulina znašalo 19 i.e./dan, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 24 i.e./dan. Zmanjšanje vrednosti HbA<sub>1c</sub> je pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom, metforminom in insulinom, znašalo -1,35 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, metformin in insulin, pa -0,90 %; razlika je znašala -0,45 % [95 % IZ: -0,62, -0,29]. Pojavnost hipoglikemije je bila pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, metformin in insulin, 24,9 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, metformin in insulin, pa 37,8 %. Razlika je bila v glavnem zaradi večjega odstotka bolnikov, ki so doživeli 3 ali več epizod hipoglikemije v skupini, ki je prejela placebo (9,1 proti 19,8 %). Razlike v pojavnosti hude hipoglikemije ni bilo.

### Metformin

#### *Mehanizem delovanja*

Metformin je bigvanid z antihiperглиkemičnimi učinki in znižuje koncentracijo glukoze v plazmi na tešče in po obroku. Ne stimulira sekrecije insulina, zato ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje na tri načine:

- z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize zmanjšuje nastajanje glukoze v jetih;
- v mišicah zmerno poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni vnos in izkoriščanje glukoze;
- upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin stimulira znotrajcelično sintezo glikogena tako, da deluje na glikogen-sintazo. Metformin povečuje transportno zmožnost specifičnih tipov membranskih prenašalcev za glukozo (GLUT-1 in GLUT-4).

#### *Klinična učinkovitost in varnost*

Neodvisno od učinkovanja na glikemijo metformin pri ljudeh ugodno vpliva na presnovo lipidov. Slednje so pokazali v kontroliranih, srednje dolgih ali dolgotrajnejših kliničnih študijah z uporabo terapevtskih odmerkov: metformin znižuje celokupni holesterol, LDL-holesterol in trigliceride.

V prospektivni randomizirani študiji (UKPDS) so ugotovili dolgoročno korist intenzivne urejenosti glukoze v krvi pri sladkorni bolezni tipa 2. Analize teh rezultatov pri bolnikih s preveliko telesno maso, ki so bili po neuspešnem zdravljenju samo z dieto zdravljeni z metforminom, so pokazale:

- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za kateri koli s sladkorno boleznijo povezani zaplet v skupini bolnikov, ki so se zdravili z metforminom (29,8 primerov/1.000 bolnik-let), v primerjavi s skupino bolnikov, ki je imela predpisano samo dieto (43,3 primerov/1.000 bolnik-let),  $p = 0,0023$ , ter v primerjavi s podatki za združeni skupini, v katerih so bolniki jemali sulfonilsečnino oziroma insulin v monoterapiji (40,1 primerov/1.000 bolnik-let),  $p = 0,0034$ ;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 primerov/1.000 bolnik-let, samo dieta 12,7 primerov/1.000 bolnik-let,  $p = 0,017$ ;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za skupno umrljivost: metformin 13,5 primerov/1.000 bolnik-let, samo dieta 20,6 primerov/1.000 bolnik-let ( $p = 0,011$ ), združeni skupini bolnikov na monoterapiji s sulfonilsečnino ali z insulinom 18,9 primerov/1.000 bolnik-let ( $p = 0,021$ );
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 primerov/1.000 bolnik-let, samo dieta 18 primerov/1.000 bolnik-let, ( $p = 0,01$ ).

TECOS je bila randomizirana študija, ki je v populaciji z namenom zdravljenja vključevala 14.671 bolnikov s HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5$  do 8,0 % in potrjeno srčno-žilno boleznijo, ki so prejeli sitagliptin v

odmerku 100 mg na dan (7.332 bolnikov) (ali 50 mg na dan, če so imeli izhodiščno eGFR  $\geq 30$  in  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ali placebo (7.339 bolnikov), dodana običajnemu zdravljenju glede na regionalne smernice za HbA<sub>1c</sub> in srčno-žilne dejavnike tveganja. Bolniki z eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> niso smeli biti vključeni v študijo. Študijska populacija je vključevala 2.004 bolnike, stare  $\geq 75$  let, in 3.324 bolnikov z okvaro ledvic (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Med potekom študije je bila celokupna ocenjena povprečna (standardni odklon) razlika v HbA<sub>1c</sub> med skupino, ki je prejela sitagliptin in skupino, ki je prejela placebo 0,29 % (0,01), 95 % IZ (-0,32; -0,27),  $p < 0,001$ .

Primarni srčno-žilni opazovani dogodek je bil sestavljen iz prvega pojava srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida, možganske kapi brez smrtnega izida ali hospitalizacije zaradi nestabilne angine pectoris. Sekundarni srčno-žilni opazovani dogodki so vključevali prvi pojav srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida; prvi pojav posameznih komponent primarnega sestavljenega dogodka; umrljivost zaradi vseh vzrokov ter sprejem v bolnišnico zaradi kongestivnega srčnega popuščanja.

Po 3 letih spremljanja (mediana) sitagliptin pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, dodan običajnemu zdravljenju, ni povečal tveganja za pomembne neželene srčno-žilne dogodke ali tveganja za hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja v primerjavi z bolniki, ki so prejeli običajno zdravljenje brez sitagliptina (preglednica 3).

### Preglednica 3: Deleži sestavljenih srčno-žilnih izidov in ključnih sekundarnih izidov

	sitagliptin 100 mg		placebo		Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	Vrednost p <sup>†</sup>
	N (%)	Pojavnost na 100 bolnik-let*	N (%)	Pojavnost na 100 bolnik- let*		
<b>Analiza populacije z namenom zdravljenja</b>						
<b>Število bolnikov</b>	7.332		7.339			
<b>Primarni sestavljeni opazovani dogodek</b> (Srčno-žilna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida, možganska kap brez smrtnega izida ali sprejem v bolnišnico zaradi nestabilne angine pectoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001
<b>Sekundarni sestavljeni opazovani dogodek</b> (Srčno-žilna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida ali možganska kap brez smrtnega izida)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
<b>Sekundarni izid</b>						
Srčno-žilna smrt	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Vsi primeri miokardnega infarkta (s smrtnim izidom in brez njega)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Vsi primeri možganske kapi (s smrtnim izidom in brez njega)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760

	sitagliptin 100 mg		placebo		Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	Vrednost p <sup>†</sup>
	N (%)	Pojavnost na 100 bolnik-let*	N (%)	Pojavnost na 100 bolnik- let*		
Sprejem v bolnišnico zaradi nestabilne angine pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Smrt zaradi katerega koli vzroka	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

\* Pojavnost na 100 bolnik-let je izračunana kot  $100 \times$  (celotno število bolnikov z  $\geq 1$  dogodkom med ustreznim obdobjem izpostavljenosti na celotno število bolnik-let spremljanja).

<sup>†</sup> Na podlagi Coxovega modela, stratificiranega po regiji. Za sestavljene opazovane dogodke ustrezajo vrednosti p testiranju neinferiornosti z namenom dokaza, da je razmerje ogroženosti manjše od 1,3. Za vse druge opazovane dogodke ustrezajo vrednosti p testiranjem razlik razmerij ogroženosti.

<sup>‡</sup> Analiza hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja je upoštevala (tj. je bila prilagojena za) anamnezo srčnega popuščanja v izhodišču.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ristfor za vse podskupine pediatrične populacije za sladkorno bolezen tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Varnost in učinkovitost dodatka sitagliptina pri pediatričnih bolnikih, starih od 10 do 17 let, s sladkorno boleznijo tipa 2 in z nezadostno urejeno glikemijo, ki so se zdravili z metforminom, z ali brez zdravljenja z inzulinom, so ocenjevali v dveh študijah, ki sta trajali 54 tednov. Dodatek sitagliptina (jemanje sitagliptina + metformina ali sitagliptina + metformina s podaljšanim sproščanjem (XR)), so primerjali z dodatkom placeba metforminu ali metforminu XR.

Čeprav so v združeni analizi teh dveh študij za sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR v primerjavi z metforminom v 20. tednu dokazali superiorno zmanjšanje vrednosti HbA<sub>1c</sub>, so bili rezultati posameznih študij nekonsistentni. Poleg tega v 54. tednu niso opazili večje učinkovitosti kombinacije sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR v primerjavi z metforminom. Zdravila Ristfor se zaradi nezadostne učinkovitosti ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih, starih od 10 do 17 let (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Ristfor

V bioekvivalenčni študiji pri zdravih osebah so pokazali, da so kombinirane tablete Ristfor (sitagliptin/metforminijev klorid) bioekvivalentne sočasni uporabi sitagliptinijevega fosfata in metforminijevega klorida v obliki posameznih tablet.

V nadaljevanju so našteje farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin v zdravilu Ristfor.

### Sitagliptin

#### *Absorpcija*

Po peroralni uporabi 100 mg odmerka pri zdravih osebah se je sitagliptin hitro absorbiral; največje koncentracije v plazmi (mediana vrednost T<sub>max</sub>) so se pojavile v 1 do 4 urah po odmerku, povprečna vrednost AUC sitagliptina v plazmi je bila 8,52 μM•ur, vrednost C<sub>max</sub> je bila 950 nM. Absolutna biološka uporabnost sitagliptina je približno 87 %. Sočasno zaužitje obroka z veliko maščobami ni vplivalo na farmakokinetiko, zato se sitagliptin lahko jemlje s hrano ali brez nje.



Vrednost AUC sitagliptina v plazmi se je povečevala sorazmerno z odmerkom. Za vrednosti  $C_{max}$  in  $C_{24ur}$  niso ugotovili sorazmernega povečanja z odmerkom (vrednost  $C_{max}$  se je povečevala bolj kot sorazmerno, vrednost  $C_{24ur}$  pa se je povečevala manj kot sorazmerno).

#### *Porazdelitev*

Pri zdravih osebah je povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po enkratnem 100 mg intravenskem odmerku približno 198 litrov. Delež sitagliptina, reverzibilno vezanega na plazemske beljakovine, je majhen (38 %).

#### *Biotransformacija*

Sitagliptin se primarno izloča z urinom v nespremenjeni obliki, presnova pa je manj pomemben način izločanja. Približno 79 % sitagliptina se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Po peroralnem odmerku [ $^{14}C$ ]sitagliptina se je približno 16 % radioaktivnosti izločilo v obliki presnovkov sitagliptina. Šest presnovkov je bilo odkritih v sledih, zanje pa se ne pričakuje, da sodelujejo pri zaviralnem delovanju sitagliptina na DPP-4 v plazmi. Študije *in vitro* so pokazale, da je primarni encim, odgovoren za omejeno presnovo sitagliptina, CYP3A4, pri presnovi pa sodeluje tudi CYP2C8.

*In vitro* pridobljeni podatki kažejo, da sitagliptin ni zaviralec izoencimov CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ali 2B6 in ni induktor CYP3A4 ter CYP1A2.

#### *Izločanje*

Po dajanju peroralnega odmerka [ $^{14}C$ ]sitagliptina zdravim osebam se je v enem tednu po prejemu odmerka približno 100 % prejete radioaktivnosti izločilo z blatom (13 %) ali urinom (87 %). Po prejemu 100 mg peroralnega odmerka sitagliptina je navidezni končni  $t_{1/2}$  znašal približno 12,4 ure. Kopičenje sitagliptina po večkratnih odmerkih je minimalno. Ledvični očistek je bil približno 350 ml/min.

Izločanje sitagliptina poteka primarno prek ledvične sekrecije in vključuje aktivno tubularno sekrecijo. Sitagliptin je substrat za humani organski anionski prenašalec-3 (hOAT-3 - *human organic anion transporter-3*), ki bi bil lahko vključen v izločanje sitagliptina skozi ledvice. Klinični pomen hOAT-3 pri transportu sitagliptina ni bil dokazan. Sitagliptin je tudi substrat za p-glikoprotein, ki je prav tako lahko vključen pri izločanju sitagliptina skozi ledvice, vendar pa ciklosporin, zaviralec p-glikoproteina, ni zmanjšal ledvičnega očistka sitagliptina. Sitagliptin ni substrat za prenašalce OCT2 ali OAT1 ali PEPT1/2. Sitagliptin *in vitro* pri terapevtsko pomembnih plazemskih koncentracijah ni zaviral prenosa z OAT3 ( $IC_{50}=160 \mu M$ ) ali s p-glikoproteinom (do  $250 \mu M$ ). V klinični študiji je sitagliptin imel majhen učinek na koncentracijo digoksina v plazmi, kar kaže, da je sitagliptin lahko blagi zaviralec p-glikoproteina.

#### *Značilnosti pri bolnikih*

Pri zdravih osebah in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je farmakokinetika sitagliptina na splošno podobna.

#### *Ledvična okvara*

Izvedena je bila odprta študija z enkratnim odmerkom, v kateri so ovrednotili farmakokinetiko zmanjšane odmerka sitagliptina (50 mg) pri bolnikih z različnimi stopnjami kronične ledvične okvare v primerjavi z zdravimi kontrolnimi preiskovanci. V študijo so bili vključeni bolniki z blago, zmerno in hudo ledvično okvaro, kot tudi bolniki s končno ledvično odpovedjo na hemodializi. Dodatno so z uporabo analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro (vključno s končno ledvično odpovedjo) ovrednotili vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko sitagliptina.

V primerjavi z zdravimi kontrolnimi preiskovanci je bila plazemska AUC sitagliptina pri bolnikih z blago ledvično okvaro ( $GFR \geq 60$  do  $< 90$  ml/min) približno 1,2-krat večja, pri bolnikih z zmerno

ledvično okvaro ( $GFR \geq 45$  do  $< 60$  ml/min) pa približno 1,6-krat večja. Ker zvečanja takšnega obsega niso klinično pomembna, pri teh bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ( $GFR \geq 30$  do  $< 45$  ml/min) je bila plazemska AUC sitagliptina približno 2-krat večja, pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ( $GFR < 30$  ml/min), vključno s tistimi s končno ledvično odpovedjo na hemodializi, pa približno 4-krat večja. Sitagliptin se je zmerno odstranil s hemodializo (13,5 % pri 3- do 4-urni hemodializi, ki se začne 4 ure po odmerku).

#### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u  $\leq 9$ ) odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u  $> 9$ ) kliničnih izkušenj ni. Ker pa se sitagliptin primarno izloča skozi ledvice, ne pričakujemo, da bi huda jetrna okvara vplivala na farmakokinetiko sitagliptina.

#### *Starejši bolniki*

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna. Glede na analizo populacijske farmakokinetike na podlagi podatkov iz I. in II. faze starost ni imela kliničnega pomena za farmakokinetiko sitagliptina. Pri starejših bolnikih (65 do 80 let) so bile plazemske koncentracije sitagliptina približno za 19 % večje kot pri mlajših osebah.

#### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetiko sitagliptina (v enkratnih odmerkih 50 mg, 100 mg ali 200 mg) so preučevali pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri tej populaciji je bila glede na odmerek prilagojena vrednost AUC sitagliptina v plazmi približno za 18 % nižja kot pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pri odmerku 100 mg. Pri pediatričnih bolnikih, starih  $< 10$  let, študij s sitagliptinom niso izvedli.

#### *Druge značilnosti pri bolnikih*

Na podlagi spola, rase ali indeksa telesne mase (ITM) odmerka ni treba prilagoditi. Na podlagi sestavljene analize farmakokinetičnih podatkov iz I. faze in analize populacijske farmakokinetike na podlagi podatkov iz I. in II. faze te značilnosti nimajo kliničnega pomena za farmakokinetiko sitagliptina.

### Metformin

#### *Absorpcija*

Po peroralnem odmerku metformina je vrednost  $t_{max}$  dosežena v 2,5 ure. Pri zdravih posameznikih je absolutna biološka uporabnost 500-miligramske tablete metformina približno 50 do 60 %. Po peroralnem odmerku je odkrit neabsorbiran delež v blatu znašal 20 do 30 %.

Po peroralnem odmerku je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Predvidevamo, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna. Pri običajnih odmerkih in shemah odmerjanja metformina je plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v 24 do 48 urah, na splošno pa je manjša od 1  $\mu\text{g/ml}$ . V nadzorovanih kliničnih preskušanjih največja koncentracija metformina v plazmi ( $C_{max}$ ) tudi pri največjih odmerkih ni preseгла 5  $\mu\text{g/ml}$ .

Hrana zmanjša obseg in rahlo upočasni absorpcijo metformina. Po dajanju 850-miligramskega odmerka so opazili za 40 % manjšo največjo koncentracijo v plazmi, za 25 % zmanjšano vrednost AUC in 35-minutno podaljšanje časa za doseg največje koncentracije v plazmi. Klinični pomen tega ni znan.

#### *Porazdelitev*

Vezava na beljakovine v plazmi je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša od največje koncentracije v plazmi, pojavi pa se približno ob istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni del porazdelitve. Povprečna vrednost volumna porazdelitve ( $V_d$ ) je od 63 do 276 litrov.

### *Biotransformacija*

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Presnovkov pri človeku niso ugotovili.

### *Izločanje*

Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min ter kaže, da se metformin izloča z glomerularno filtracijo in tubularno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je bil navidezni končni razpolovni čas izločanja približno 6,5 ure. V primeru oslabiljenega delovanja ledvic se ledvični očistek zmanjša sorazmerno s kreatininskim in tako se razpolovni čas izločanja podaljša, kar vodi v zvišanje ravni metformina v plazmi.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Študij na živalih z zdravilom Ristfor niso opravili.

V 16-tedenskih študijah, v katerih so psom dajali metformin sam ali v kombinaciji s sitagliptinom, zaradi kombinacije niso opazili nobenih dodatnih škodljivih učinkov. Koncentracijo brez opaznega učinka (NOEL – *No Observable Effect Level*) so v teh študijah opazili pri izpostavljenosti sitagliptinu, ki je bila približno 6-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, in pri izpostavljenosti metforminu, ki je bila približno 2,5-krat večja od izpostavljenosti pri človeku.

Naslednji podatki so ugotovitve študij, opravljenih s sitagliptinom in metforminom samim.

### Sitagliptin

Pri glodavcih so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 58-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, opazili škodljive učinke na ledvice in jetra, izpostavljenost brez škodljivih učinkov pa je bila 19-krat večja od izpostavljenosti pri človeku. Pri podganah so v 14-tedenski študiji pri izpostavljenosti, ki je bila 67-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi, opazili nepravilnosti zob sekalcev; izpostavljenost brez škodljivega učinka je bila 58-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi. Pomen teh ugotovitev za človeka ni znan. Pri psih so pri izpostavljenosti, ki je bila približno 23-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi, opazili z zdravljenjem povezane prehodne fizične znake, med katerimi so nekateri kazali na škodljive učinke na živčevje, na primer dihanje z odprtimi usti, slinjenje, bruhanje bele spenjene vsebine, ataksija, tresenje, zmanjšana aktivnost in/ali zgrbljena drža. Poleg tega so pri odmerkih, ki so povzročili približno 23-krat večjo sistemsko izpostavljenost od izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi, s histološko preiskavo ugotovili zelo blago do blago degeneracijo skeletnih mišic. Pri tem je bila izpostavljenost brez škodljivega učinka 6-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi.

V predkliničnih študijah ni bilo dokazano, da bi sitagliptin deloval genotoksično. Pri miših sitagliptin ni deloval kancerogeno. Pri podganah so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 58-krat večja od izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi, opazili večjo pojavnost jetrnih adenomov in karcinomov. Ker je bila pri podganah dokazana povezava med hepatotoksičnostjo in indukcijo jetrnih neoplazij, je bila pojavnost jetrnih tumorjev pri podganah najverjetneje povečana zaradi kronične hepatotoksičnosti pri tem velikem odmerku. Zaradi visoke meje varnosti (19-kratna izpostavljenost brez škodljivega učinka) teh neoplastičnih sprememb nimamo za pomembne za klinično uporabo pri človeku.

Pri samcih in samicah podgan, ki so sitagliptin prejeli pred in med obdobjem parjenja, niso opazili z zdravljenjem povezanih učinkov na plodnost.

Študije, izvedene s sitagliptinom na podganah, niso pokazale neželenih učinkov na pre-/post-natalni razvoj.

Pri študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja so pri mladičih podgan pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila več kot 29-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, opazili rahlo večjo z zdravilom povezano pojavnost malformacij plodovih reber (izostala, hipoplastična in valovita rebra). Pri kuncih je bila toksičnost za mater opažena pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 29-krat večja od

izpostavljenosti pri človeku. Zaradi visoke meje varnosti te ugotovitve ne kažejo na relevantno tveganje za sposobnost razmnoževanja pri ljudeh. Pri doječih podganah se je sitagliptin v znatnih količinah izločal v mleko (razmerje mleko/plazma 4 : 1).

### Metformin

Predklinični podatki za metformin na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460)

povidon K29/32 (E1201)

natrijev lavrilsulfat

natrijev stearilfumarat

#### Filmska obloga

poli(vinilalkohol)

makrogol 3350

smukec (E553b)

titanov dioksid (E171)

rdeči železov oksid (E172)

črni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Neprosojni pretisni omoti (PVC/PE/PVDC in aluminij).

Pakiranja po 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 filmsko obloženih tablet, multi pakiranja po 196 (2 pakiranja po 98) in 168 (2 pakiranja po 84) filmsko obloženih tablet. Pakiranje po 50 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih pretisnih ometih za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### Ristfor 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete

EU/1/10/620/001  
EU/1/10/620/002  
EU/1/10/620/003  
EU/1/10/620/004  
EU/1/10/620/005  
EU/1/10/620/006  
EU/1/10/620/007  
EU/1/10/620/008  
EU/1/10/620/017  
EU/1/10/620/019  
EU/1/10/620/020

### Ristfor 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

EU/1/10/620/009  
EU/1/10/620/010  
EU/1/10/620/011  
EU/1/10/620/012  
EU/1/10/620/013  
EU/1/10/620/014  
EU/1/10/620/015  
EU/1/10/620/016  
EU/1/10/620/018  
EU/1/10/620/021  
EU/1/10/620/022

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 15. marec 2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 16. december 2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

BIOTON S.A.  
Macierzysz, ul. Poznańska 12  
05-850 Ożarów Mazowiecki  
Poljska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ristfor 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete  
sitagliptin/metforminijev klorid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje sitagliptinijev fosfat monohidrat, ki ustreza 50 mg sitagliptina, in 850 mg metforminijevega klorida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
60 filmsko obloženih tablet  
112 filmsko obloženih tablet  
168 filmsko obloženih tablet  
180 filmsko obloženih tablet  
196 filmsko obloženih tablet  
50 x 1 filmsko obložena tableta  
Multi pakiranje po 196 (2 pakiranja po 98) filmsko obloženih tablet  
Multi pakiranje po 168 (2 pakiranja po 84) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/10/620/001 14 filmsko obloženih tablet  
EU/1/10/620/002 28 filmsko obloženih tablet  
EU/1/10/620/003 56 filmsko obloženih tablet  
EU/1/10/620/019 60 filmsko obloženih tablet  
EU/1/10/620/004 112 filmsko obloženih tablet  
EU/1/10/620/005 168 filmsko obloženih tablet  
EU/1/10/620/020 180 filmsko obloženih tablet  
EU/1/10/620/006 196 filmsko obloženih tablet  
EU/1/10/620/007 50 x 1 filmsko obložena tableta  
EU/1/10/620/008 196 (2 x 98) filmsko obloženih tablet  
EU/1/10/620/017 168 (2 x 84) filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ristfor  
50 mg/850 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**NOTRANJA ŠKATLA za multi pakiranje, ki vključuje 2 pakiranja – brez blue box-a -  
50 mg/850 mg filmsko obložene tablete**

### **1. IME ZDRAVILA**

Ristfor 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete  
sitagliptin/metforminijev klorid

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje sitagliptinijev fosfat monohidrat, ki ustreza 50 mg sitagliptina, in 850 mg metforminijevega klorida.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

98 filmsko obloženih tablet. Del multi pakiranja, ni za posamično prodajo.  
84 filmsko obloženih tablet. Del multi pakiranja, ni za posamično prodajo.

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

### **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/10/620/008  
EU/1/10/620/017

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ristfor  
50 mg/850 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Navedba smiselno ni potrebna.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Ristfor 50 mg/850 mg tablete  
sitagliptin/metformin HCl

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

MSD

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ristfor 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete  
sitagliptin/metforminijev klorid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje sitagliptinijev fosfat monohidrat, ki ustreza 50 mg sitagliptina, in 1.000 mg metforminijevega klorida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
60 filmsko obloženih tablet  
112 filmsko obloženih tablet  
168 filmsko obloženih tablet  
180 filmsko obloženih tablet  
196 filmsko obloženih tablet  
50 x 1 filmsko obložena tableta  
Multi pakiranje po 196 (2 pakiranja po 98) filmsko obloženih tablet  
Multi pakiranje po 168 (2 pakiranja po 84) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/10/620/009 14 filmsko obloženih tablet  
EU/1/10/620/010 28 filmsko obloženih tablet  
EU/1/10/620/011 56 filmsko obloženih tablet  
EU/1/10/620/021 60 filmsko obloženih tablet  
EU/1/10/620/012 112 filmsko obloženih tablet  
EU/1/10/620/013 168 filmsko obloženih tablet  
EU/1/10/620/022 180 filmsko obloženih tablet  
EU/1/10/620/014 196 filmsko obloženih tablet  
EU/1/10/620/015 50 x 1 filmsko obložena tableta  
EU/1/10/620/016 196 (2 x 98) filmsko obloženih tablet  
EU/1/10/620/018 168 (2 x 84) filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ristfor  
50 mg/1.000 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**NOTRANJA ŠKATLA za multi pakiranje, ki vključuje 2 pakiranja – brez blue box-a - 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete**

### **1. IME ZDRAVILA**

Ristfor 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete  
sitagliptin/metforminijev klorid

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje sitagliptinijev fosfat monohidrat, ki ustreza 50 mg sitagliptina, in 1.000 mg metforminijevega klorida.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

98 filmsko obloženih tablet. Del multi pakiranja, ni za posamično prodajo.  
84 filmsko obloženih tablet. Del multi pakiranja, ni za posamično prodajo.

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

### **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/10/620/016  
EU/1/10/620/018

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ristfor  
50 mg/1.000 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Navedba smiselno ni potrebna.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNIH OMOTIH**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Ristfor 50 mg/1.000 mg tablete  
sitagliptin/metformin HCl

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

MSD

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### **Ristfor 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete** **Ristfor 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete** sitagliptin/metforminijev klorid

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Ristfor in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ristfor
3. Kako jemati zdravilo Ristfor
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ristfor
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Ristfor in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Ristfor vsebuje dve različni učinkovini, imenovani sitagliptin in metformin.

- Sitagliptin spada v skupino zdravil, ki se imenujejo zaviralci DPP-4 (zaviralci dipeptidil peptidaze 4).
- Metformin spada v skupino zdravil, imenovanih bigvanidi.

Skupaj delujeta pri uravnavanju ravni sladkorja v krvi pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. To zdravilo pomaga povečati količino insulina, ki nastane po obroku, in zmanjšuje nastajanje sladkorja v telesu.

Skupaj z dieto in s telesno aktivnostjo vam to zdravilo pomaga znižati sladkor v krvi. To zdravilo se lahko uporablja samostojno ali skupaj z določenimi drugimi zdravili za sladkorno bolezen (insulinom, sulfonilsečninami ali glitazoni).

Kaj je sladkorna bolezen tipa 2?

Sladkorna bolezen tipa 2 je bolezen, pri kateri v telesu ne nastaja dovolj insulina, delovanje nastalega insulina pa ni ustrezno. Tudi telo lahko proizvaja preveč sladkorja. Takrat se sladkor (glukoza) kopiči v krvi. To lahko povzroči resne zdravstvene težave, kot so bolezn srca, bolezn ledvic, slepota in amputacije.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ristfor**

##### **Ne jemljite zdravila Ristfor**

- če ste alergični na sitagliptin ali metformin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo oslABLJENO delovanje ledvic.
- če imate nenadzorovano sladkorno bolezen, na primer s hudo hiperglikemijo (visoko ravno sladkorja v krvi), siljenjem na bruhanje, bruhanjem, drisko, hitro izgubo telesne mase,

laktacidozo (glejte spodaj "Tveganje za laktacidozo") ali ketoacidozo. Ketoacidoza je stanje, pri katerem se snovi, imenovane 'ketonska telesa', kopičijo v krvi, kar lahko povzroči diabetično predkomo. Simptomi vključujejo bolečine v trebuhu, hitro in globoko dihanje, zaspanost ali zadah z nenavadnim sadnim vonjem.

- če imate hudo okužbo ali ste dehidrirani.
- če vam bodo opravili rentgensko preiskavo, pri kateri vam bodo v telo vbrizgali barvilo. Zdravilo Ristfor morate prenehati jemati na dan rentgenskega pregleda in ga ne smete jemati še 2 ali več dni po njem, kot vam je naročil zdravnik, odvisno od delovanja vaših ledvic.
- če ste pred nedavnim imeli srčni napad ali imate hude težave s krvnim obtokom, kot so "šok" ali težave pri dihanju.
- če imate težave z jetri.
- če čezmerno uživete alkohol (bodisi dnevno bodisi občasno).
- če dojdite.

Zdravila Ristfor ne jemljite in se z zdravnikom posvetujte o drugih možnostih za nadzor sladkorne bolezni, če kar koli od navedenega velja za vas. Če niste prepričani, se pred začetkom jemanja zdravila Ristfor, posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ristfor, so poročali o primerih vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa) (glejte poglavje 4).

Če opazite mehurje na koži, je to morda znak stanja, ki se imenuje bulozni pemfigoid. Zdravnik vam bo morda naročil, da prenehate z jemanjem zdravila Ristfor.

### **Tveganje za laktacidozo**

Zdravilo Ristfor lahko povzroči zelo redek, a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza, zlasti če ledvice ne delujejo pravilno. Tveganje za razvoj laktacidoze je večje tudi ob sočasni nenadzorovani sladkorni bolezni, resnih okužbah, dolgotrajnem postenju ali čezmernem uživanju alkohola, dehidraciji (glejte dodatne informacije spodaj), težavah z jetri ali katerih koli bolezenskih stanjih, pri katerih je oskrba dela telesa s kisikom zmanjšana (na primer akutna huda bolezen srca).

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, se za več navodil posvetujte z zdravnikom.

**Za kratek čas prenehajte jemati zdravilo Ristfor, če imate stanje, ki je lahko povezano z dehidracijo** (znatna izguba telesnih tekočin), kot je hudo bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura, izpostavljenost vročini ali če pijete manj tekočine, kot običajno. Za več navodil se posvetujte z zdravnikom.

**Takoj prenehajte jemati zdravilo Ristfor in se obrnite na zdravnika ali najbližjo bolnišnico, če se pojavijo nekateri od simptomov laktacidoze**, saj lahko to stanje vodi v koma.

Simptomi laktacidoze vključujejo:

- bruhanje
- bolečino v trebuhu (abdominalna bolečina)
- mišične krče
- splošno slabo počutje s hudo utrujenostjo
- težave z dihanjem
- znižano telesno temperaturo in počasen srčni utrip

Laktacidoza je urgentno zdravstveno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici.

Pred začetkom jemanja zdravila Ristfor se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate ali ste kdaj imeli bolezen trebušne slinavke (kot je pankreatitis).
- če imate ali ste kdaj imeli žolčne kamne ali zelo visoko vrednost trigliceridov (oblika maščob) v krvi ali če ste ali ste bili odvisni od alkohola. Ta zdravstvena stanja lahko povečajo možnost za nastanek pankreatitisa (glejte poglavje 4).



- če imate sladkorno bolezen tipa 1. Ta bolezen se včasih imenuje od insulina odvisna sladkorna bolezen.
- če imate ali ste imeli alergijsko reakcijo na sitagliptin, metformin ali zdravilo Ristfor (glejte poglavje 4).
- če jemljete sulfonilsečnino ali insulin, zdravili za sladkorno bolezen, skupaj z zdravilom Ristfor, saj lahko pride do prevelikega znižanja sladkorja v krvi (hipoglikemije). Zdravnik vam lahko zmanjša odmerek sulfonilsečnine ali insulina.

Če morate na večji kirurški poseg, morate v času posega in še nekaj časa po tem prenehati z jemanjem zdravila Ristfor. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Ristfor prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Če niste prepričani, če kar koli od navedenega velja za vas, se pred začetkom jemanja zdravila Ristfor, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Med zdravljenjem z zdravilom Ristfor bo zdravnik vsaj enkrat letno preveril delovanje ledvic, če pa ste starejša oseba in/ali se vam delovanje ledvic slabša, pa še pogosteje.

### **Otroci in mladostniki**

Otroci in mladostniki do 18. leta starosti tega zdravila ne smejo jemati. Pri otrocih in mladostnikih, starih med 10 in 17 let, zdravilo ni učinkovito. Ni znano, če je uporaba tega zdravila varna in učinkovita pri otrocih, mlajših od 10 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Ristfor**

Če vam bodo v krvni obtok injicirali kontrastno sredstvo, ki vsebuje jod, na primer zaradi rentgenskega ali drugega slikanja, morate pred časom injiciranja ali v tem času prenehati z jemanjem zdravila Ristfor. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Ristfor prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Morda boste morali pogosteje opravljati preiskave glukoze v krvi in delovanja ledvic, zdravnik pa bo morda moral prilagoditi odmerek zdravila Ristfor. Posebno pomembno je omeniti naslednje:

- zdravila (zaužita, inhalirana ali injicirana) za bolezen, ki jih spremljajo vnetja, kot sta astma in artritis (kortikosteroidi);
- zdravila, ki povečajo nastajanje urina (diuretiki);
- zdravila za zdravljenje bolečine in vnetja (nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralci COX-2, kot sta ibuprofen in celekoksib);
- nekatera zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka (zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II);
- določena zdravila za zdravljenje bronhialne astme ( $\beta$ -simpatomimetiki);
- jodirana kontrastna sredstva ali zdravila, ki vsebujejo alkohol;
- določena zdravila za zdravljenje trebušnih težav, kot je cimetidin;
- ranolazin, zdravilo za zdravljenje angine pektoris;
- dolutegravir, zdravilo za zdravljenje okužbe z virusom HIV;
- vandetanib, zdravilo za zdravljenje določene vrste raka ščitnice (medularni rak ščitnice);
- digoksin (za zdravljenje nepravilnega bitja srca in drugih težav s srcem). Med sočasnim jemanjem z zdravilom Ristfor vam bodo morda morali preveriti vrednosti digoksina v krvi.

### **Zdravilo Ristfor skupaj z alkoholom**

Med jemanjem zdravila Ristfor ne uživajte čezmernih količin alkohola, saj lahko to poveča tveganje za laktacidozo (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Med nosečnostjo ali dojenjem tega zdravila ne smete jemati. Glejte poglavje 2, **Ne jemljite zdravila Ristfor**.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

To zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so pri sitagliptinu poročali o pojavu omotice in zaspanosti, ki lahko vplivata na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Jemanje tega zdravila v kombinaciji z zdravili, imenovanimi sulfonilsečnine, ali z insulinom lahko povzroči hipoglikemijo, ki lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev ali na delo v nevarnem okolju.

### **Zdravilo Ristfor vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo Ristfor**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Vzemite eno tableto:
  - dvakrat na dan skozi usta
  - skupaj s hrano, da se zmanjša možnost želodčnih težav.
- Zdravnik vam bo za nadzor krvnega sladkorja morda moral povečati odmerek.
- Če imate zmanjšano delovanje ledvic, vam bo morda zdravnik predpisal manjši odmerek.

Med zdravljenjem s tem zdravilom nadaljujte z dieto, ki vam jo je priporočil zdravnik, in pazite, da ogljikove hidrate uživete enakomerno čez ves dan.

Malo verjetno je, da bi to zdravilo povzročilo nenormalno nizek krvni sladkor (hipoglikemijo). Nizek krvni sladkor se lahko pojavi pri jemanju tega zdravila skupaj z zdravilom s sulfonilsečnino ali z insulinom, zato vam bo zdravnik morda zmanjšal odmerek sulfonilsečnine ali insulina.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ristfor, kot bi smeli**

Če ste vzeli večji odmerek tega zdravila od predpisanega, se takoj posvetujte z zdravnikom. Pojdite v bolnišnico, če imate simptome laktacidoze, kot so mraženje ali neprijeten občutek, močno siljenje na bruhanje ali bruhanje, bolečine v trebuhu, nepojasnjeno hujšanje, mišični krči ali hitro dihanje (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Ristfor**

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če se spomnite šele, ko je že čas, da vzamete naslednji odmerek, pozabljeni odmerek izpustite in nadaljujte z jemanjem zdravila ob predpisanem času. Ne vzemite dvojnega odmerka tega zdravila.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Ristfor**

Za urejenost sladkorne bolezni zdravilo jemljite tako dolgo, kot vam je predpisal zdravnik. Zdravila ne smete prenehati jemati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate jemati zdravilo Ristfor, se vam krvni sladkor lahko ponovno poviša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Ristfor takoj PRENEHAJTE jemati in se posvetujte z zdravnikom, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- hudo in dolgotrajno bolečino v abdomnu (predelu trebuha), ki se lahko širi tudi v hrbet, s sočasno slabostjo in bruhanjem ali brez tega, saj ti znaki lahko kažejo na vnetje trebušne slinavke (pankreatitis).

Zdravilo Ristfor lahko povzroči zelo redek (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov), a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi"). V tem primeru morate **prenehati jemati zdravilo Ristfor in se takoj obrniti na zdravnika ali najbližjo bolnišnico**, saj lahko laktacidoza vodi v komo.

V primeru hude alergijske reakcije (pogostnost neznana), ki vključuje izpuščaj, koprivnico, mehurje na koži/luščenje kože in otekanje obraza, ustnic, jezika ter žrela, kar lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju, prenehajte jemati to zdravilo in takoj pokličite zdravnika. Zdravnik vam lahko predpiše zdravilo za zdravljenje alergijske reakcije ter drugo zdravilo za sladkorno bolezen.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali metformin, so se po začetku zdravljenja s sitagliptinom pojavili naslednji neželeni učinki:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): nizek krvni sladkor, siljenje na bruhanje, napenjanje, bruhanje

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): bolečine v trebuhu, driska, zaprtje, dremavost

Po začetku zdravljenja s kombinacijo sitagliptina in metformina so se pri nekaterih bolnikih pojavili driska, siljenje na bruhanje, napenjanje, zaprtje, bolečine v trebuhu ali bruhanje (pojavi se pogosto).

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali to zdravilo v kombinaciji s sulfonilsečnino, kot je glimepirid, so se pojavili naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): nizek krvni sladkor

Pogosti: zaprtje

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali to zdravilo v kombinaciji s pioglitazonom, so se pojavili naslednji neželeni učinki:

Pogosti: otekanje dlani ali nog

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali to zdravilo v kombinaciji z insulinom, so se pojavili naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti: nizek krvni sladkor

Občasni: suha usta, glavobol

Pri nekaterih bolnikih, ki so v kliničnih študijah jemali samo sitagliptin (eno od učinkovin v zdravilu Ristfor) ali so v obdobju trženja jemali zdravilo Ristfor ali sitagliptin, sam ali z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, so se pojavili naslednji neželeni učinki:

Pogosti: nizek krvni sladkor, glavobol, okužba zgornjih dihal, zamašen nos ali izcedek iz nosu in vnetje grla, osteoartritis, bolečine v rokah ali nogah

Občasni: omotica, zaprtje, srbenje

Redki: zmanjšano število krvnih ploščic

Neznana pogostnost: težave z ledvicami (ki včasih zahtevajo dializo), bruhanje, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu, intersticijska pljučna bolezen, bulozni pemfigoid (tip kožnega mehurja)

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali samo metformin, so se pojavili naslednji neželeni učinki:  
Zelo pogosti: siljenje na bruhanje, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba apetita. Ti simptomi se lahko pojavijo na začetku jemanja metformina in običajno izginejo.  
Pogosti: kovinski okus  
Zelo redki: znižane ravni vitamina B12, hepatitis (bolezen jeter), koprivnica, rdečica kože (izpuščaj) ali srbenje

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Ristfor**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Ristfor**

- Učinkovini sta sitagliptin in metformin.
  - o Ena Ristfor 50 mg/850 mg filmsko obložena tableta (tableta) vsebuje sitagliptinijev fosfat monohidrat, ki ustreza 50 mg sitagliptina, in 850 mg metforminijevega klorida.
  - o Ena Ristfor 50 mg/1.000 mg filmsko obložena tableta (tableta) vsebuje sitagliptinijev fosfat monohidrat, ki ustreza 50 mg sitagliptina, in 1.000 mg metforminijevega klorida.
- Druge sestavine zdravila so:
  - o Jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E460), povidon K 29/32 (E1201), natrijev lavrilsulfat in natrijev stearilfumarat.
  - o Filmska obloga: polivinilalkohol, makrogol 3350, smukec (E553b), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172) in črni železov oksid (E172).

### **Izgled zdravila Ristfor in vsebina pakiranja**

- Ristfor 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete so rožnate filmsko obložene tablete v obliki kapsule, z oznako "515" na eni strani.
- Ristfor 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete so rdeče filmsko obložene tablete v obliki kapsule, z oznako "577" na eni strani.

Neprosojni pretisni omoti (PVC/PE/PVDC in aluminij). Pakiranja po 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 filmsko obloženih tablet, multi pakiranja po 196 (2 pakiranji po 98) in 168 (2 pakiranji po 84) filmsko obloženih tablet. Pakiranje po 50 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih pretisnih oмотih za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

### **BIOTON S.A.**

Macierzysz, ul. Poznańska 12  
05-850 Ożarów Mazowiecki  
Poljska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.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**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**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

**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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.