

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra sitagliptino hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 50 mg sitagliptino (*sitagliptinum*), ir 850 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*).

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra sitagliptino hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 50 mg sitagliptino (*sitagliptinum*), ir 1 000 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
Rausvos spalvos, kapsulės formos, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „SM2“, o kita pusė lygi. Matmenys: 20x10 mm.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės
Raudonos spalvos, kapsulės formos, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „SM3“, o kita pusė lygi. Matmenys: ilgis: 21x10 mm

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiems pacientams:

Papildomas gydymas kartu su dieta ir fiziniais pratimais gliukozės kontrolei gerinti 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems vien didžiausia toleruojama metformino dozė ar sitagliptino ir metformino derinys yra nepakankamai veiksmingi.

Papildomas gydymas kartu su sulfonilurėjos dariniu (kai gydoma trijų vaistinių preparatų deriniu), dieta ir fiziniais pratimais 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems didžiausios toleruojamos metformino ir sulfonilurėjos darinių dozės yra nepakankamai veiksmingos.

Papildomas gydymas trijų vaistinių preparatų deriniu su peroksisominių proliferatorių aktyvuojamų gama receptorių (PPAR γ) agonistu (t. y. tiazolidinedionu) kartu su dieta ir fiziniais pratimais pacientams, kuriems didžiausios toleruojamos metformino ir PPAR γ agonisto dozės yra nepakankamai veiksmingos.

Be to, jis vartotinas kartu su insulinu (t. y. gydant trijų vaistinių preparatų deriniu), kaip priedas prie dietos ir fizinių pratimų, kad pagerėtų glikemijos kontrolė pacientams, kuriems pastoviomis insulino ir metformino dozėmis glikemija kontroliuojama nepakankamai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Padidėjusį gliukozės kiekį kraujyje mažinančio vaistinio preparato sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio dozė pacientui turi būti parinkta individualiai atsižvelgiant į taikomo gydymo režimą, veiksmingumą ir toleravimą, neviršijant didžiausios rekomenduojamos 100 mg per parą sitagliptino dozės.

Suaugusieji, kurių inkstų funkcija normali (GFG \geq 90 ml/min.)

Pacientai, kuriems glikemija vien didžiausia toleruojama metformino doze kontroliuojama nepakankamai

Pacientams, kuriems vien metforminu glikemija kontroliuojama nepakankamai, įprastinė pradinė dozė turi užtikrinti 50 mg sitagliptino dozę, vartojamą du kartus per parą (paros dozė 100 mg) kartu su jau vartojama metformino doze.

Pacientai, kuriems gydymas sitagliptinu kartu su metforminu yra keičiamas

Pacientams, kuriems gydymas sitagliptinu kartu su metforminu yra keičiamas, sitagliptino ir metformino hidrochlorido deriniu reikia pradėti vartoti dozę, atitinkančią prieš tai vartotą sitagliptino ir metformino dozes.

Pacientai, kuriems glikemija kontroliuojama nepakankamai metforminu kartu su sulfonilurėjos dariniu, vartojant jų didžiausias toleruojamas dozes

Dozė turi užtikrinti 50 mg sitagliptino dozę, vartojamą du kartus per parą (paros dozė 100 mg) ir metformino dozę, panašią į jau vartojamą. Sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinį derinant su sulfonilurėjos dariniu, gali reikėti sumažinti sulfonilurėjos darinio dozę, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems glikemija kontroliuojama nepakankamai metforminu kartu su PPAR γ agonistu, vartojant jų didžiausias toleruojamas dozes

Dozė turi užtikrinti 50 mg sitagliptino dozę, vartojamą du kartus per parą (paros dozė 100 mg) ir metformino dozę, panašią į jau vartojamą.

Pacientai, kuriuos gydant insulinu kartu su didžiausia toleruojama metformino doze glikemija kontroliuojama nepakankamai

Dozė turi užtikrinti, kad būtų vartojama po 50 mg sitagliptino dozė du kartus per parą (paros dozė yra 100 mg) ir tokia pati kaip jau vartojama metformino dozė. Kad sumažėtų hipoglikemijos pavojus, sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinį vartojant kartu su insulinu, gali tekti mažinti insulino dozę (žr. 4.4 skyrių).

Kad būtų patogų dozuoti, sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinys tiekiamas skirtingos sudėties: 50 mg sitagliptino ir 850 mg arba 1 000 mg metformino hidrochlorido.

Visi pacientai turi toliau laikytis jiems rekomenduotos dietos, tinkamai paskirstant per parą suvartojamų angliavandenių kiekį.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis [GFG] \geq 60 ml/min), dozės koreguoti nereikia. Prieš pradėdant gydymą vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra metformino, ir po to mažiausiai kasmet reikia vertinti GFG. Pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo tolesnio progresavimo rizika, ir senyviems žmonėms inkstų funkciją reikia vertinti dažniau, pvz., kas 3–6 mėnesius.

Pageidautina didžiausią metformino paros dozę dalyti į 2-3 paros dozes. Prieš svarstant galimybę pradėti gydymą metforminu pacientams, kurių GFG < 60 ml/min., reikia peržiūrėti veiksnius, kurie gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. 4.4 skyrių).

Jei nėra tinkamo sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio stiprumo, vietoj fiksuotų dozių derinio reikia vartoti atskirus vieną veikliąją medžiagą turinčius komponentus.

GFG ml/min	Metforminas	Sitagliptinas
60-89	Didžiausia paros dozė yra 3 000 mg. Dėl blogėjančios inkstų funkcijos galima apsvarstyti galimybę mažinti dozę.	Didžiausia paros dozė yra 100 mg.
45-59	Didžiausia paros dozė yra 2 000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	Didžiausia paros dozė yra 100 mg.
30-44	Didžiausia paros dozė yra 1 000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	Didžiausia paros dozė yra 50 mg.
< 30	Metformino vartoti negalima.	Didžiausia paros dozė yra 25 mg.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinį draudžiama vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi žmonės

Kadangi metforminas ir sitagliptinas išskiriami pro inkstus, senstant sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinį reikia vartoti atsargiai. Būtina inkstų funkcijos stebėseną, kuri padėtų užkirsti kelią su metformino vartojimu susijusiai pieno rūgšties acidozei, ypač senyviems žmonėms (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord negalima vartoti vaikams ir paaugliams nuo 10 iki 17 metų, kadangi jiems veiksmingumas nepakankamas. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose. Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord poveikis jaunesniems kaip 10 metų vaikams neištirtas.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinį reikia vartoti du kartus per parą valgio metu, kad sumažėtų su metformino vartojimu susijusios nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos.

4.3 Kontraindikacijos

Sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinį draudžiama skirti pacientams, kuriems yra:

- padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius);
- bet kokio tipo ūminė metabolinė acidozė (pvz., pieno rūgšties acidozė, diabetinė ketoacidozė);
- diabetinė prieškomatinė būklė;
- sunkus inkstų nepakankamumas (GFG < 30 ml/min.) (žr. 4.4 skyrių);
- ūminės būklės, dėl kurių gali sutrikti inkstų funkcija, pavyzdžiui:
 - dehidratacija,
 - sunki infekcinė liga,
 - šokas,
 - kontrastinių preparatų, kurių sudėtyje yra jodo, suleidimas į kraujagyslę (žr. 4.4 skyrių);
- ūminė arba lėtinė liga, kuri gali sukelti audinių hipoksiją, pavyzdžiui:

- širdies veiklos arba kvėpavimo nepakankamumas,
- neseniai ištikęs miokardo infarktas,
- šokas;
- kepenų funkcijos sutrikimas;
- ūminis apsinuodijimas alkoholiu, alkoholizmas;
- žindymo laikotarpis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji įspėjimai

I tipo cukrinio diabeto ir diabetinės ketoacidozės sitagliptino ir metformino hidrochlorido deriniu gydyti negalima.

Ūminis pankreatitas

DPP-4 inhibitorių vartojimas yra susijęs su ūminio pankreatito išsivystymo rizika. Pacientams reikia pasakyti, kad nuolatinis ir stiprus pilvo skausmas yra būdingas ūminio pankreatito simptomas. Nutraukus sitagliptino vartojimą buvo stebimas pasveikimas nuo pankreatito (taikant palaikomąjį gydymą arba jo netaikant), tačiau yra gauta pranešimų ir apie labai retus nekrotinio ar hemoraginio pankreatito ir (arba) mirties atvejus. Jeigu yra įtariamas pankreatitas, sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio ir kitų galimai įtartinų vaistinių preparatų vartojimą reikia nutraukti; jeigu pankreatitas yra patvirtinamas, gydymo sitagliptino ir metformino hidrochlorido deriniu atnaujinti negalima. Pankreatitu sirgusius pacientus gydyti reikia atsargiai.

Pieno rūgšties acidozė

Pieno rūgšties acidozė, labai reta, bet sunki metabolinė komplikacija, dažniausiai pasireiškia esant ūminiam inkstų funkcijos sutrikimui, širdies ir plaučių ligai arba sepsiui. Esant ūminiam inkstų funkcijos sutrikimui, metforminas kaupiasi ir didina pieno rūgšties acidozės riziką.

Esant dehidratacijai (sunkiam vėmimui ar viduriavimui, karščiavimui ar sumažėjusiam skysčių vartojimui), reikia laikinai nutraukti metformino vartojimą ir rekomenduojama kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą.

Vaistinius preparatus, kurie gali sukelti ūminį inkstų funkcijos sutrikimą (pvz., antihipertenzinius vaistinius preparatus, diuretikus ir NVNU), metforminu gydomiems pacientams reikia skirti atsargiai. Kiti pieno rūgšties acidozės rizikos veiksniai yra piktnaudžiavimas alkoholiu, kepenų nepakankamumas, nepakankamai kontroliuojamas diabetas, ketonemija, ilgalaikis badavimas ir su hipoksija susijusios būklės, taip pat vaistinių preparatų, kurie gali sukelti pieno rūgšties acidozė, vartojimas kartu (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pacientus ir (arba) globėjus reikia informuoti apie pieno rūgšties acidozės riziką. Pieno rūgšties acidozei būdingas acidozinis dusulys, pilvo skausmas, raumenų mėšlungis, astenija ir hipotermija, po kurių išstinka koma. Įtarus simptomus, pacientas turi nutraukti metformino vartojimą ir nedelsdamas kreiptis pagalbos į medikus. Diagnostiniai laboratorinių tyrimų duomenys yra sumažėjęs kraujo pH (< 7,35), padidėjusi laktatų koncentracija plazmoje (> 5 mmol/l) ir padidėjęs anijoninis tarpas bei laktatų / piruvatų santykis.

Inkstų funkcija

Prieš pradėdant gydymą ir paskui reguliariai reikia vertinti GFG (žr. 4.2 skyrių). Sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio negalima vartoti pacientams, kurių GFG < 30 ml/min., jo vartojimą reikia laikinai nutraukti, esant būklėms, kurios sutrikdo inkstų funkciją (žr. 4.3 skyrių).

Hipoglikemija

Pacientams, kurie vartoja sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinį kartu su sulfonilurėjos dariniu arba kartu su insulinu, yra hipoglikemijos pavojus. Todėl gali reikėti sumažinti sulfonilurėjos darinio arba insulino dozę.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Vaistiniam preparatui patekus į rinką buvo nustatyta sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų sitagliptino vartojusiems pacientams. Šios reakcijos pasireiškė anafilaksija, angioneurozine edema ir eksfoliaciniais odos sutrikimais, įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą. Šios reakcijos pasireiškė per pirmuosius 3 mėnesius nuo gydymo sitagliptinu pradžios, o keli atvejai – po pirmosios dozės. Įtariant padidėjusio jautrumo reakciją, reikia nutraukti, sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio vartojimą, įvertinti kitas galimas įvykio priežastis bei pradėti cukrinio diabeto gydymą kitais vaistiniais preparatais (žr. 4.8 skyrių).

Buliozinis (pūslinis) pemfigoidas

Poregistracinio stebėjimo metu buvo gauta pranešimų apie pūslinio pemfigoido pasireiškimo atvejus pacientams, kurie vartojo DPP-4 inhibitorių, įskaitant sitagliptiną. Jeigu įtariama, kad pasireiškė pūslinis pemfigoidas, sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio vartojimą reikia nutraukti.

Operacija

Operacijos metu taikant bendrąją, spinalinę arba epidurinę nejautrą, sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio vartojimą reikia nutraukti. Gydymą galima atnaujinti praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po operacijos arba po maitinimo per burną atnaujinimo ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją.

Jodo turinčių kontrastinių medžiagų skyrimas

Jodo turinčių kontrastinių medžiagų suleidus į kraujagysles, gali pasireikšti kontrastinių medžiagų sukeliama nefropatija, dėl to gali kauptis metforminas ir padidėti pieno rūgšties acidozės rizika. Prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Klinikinės būklės pasikeitimas pacientams, kuriems 2 tipo cukrinis diabetas anksčiau buvo kontroliuojamas

Jeigu ligoniui, kuriam 2 tipo cukrinis diabetas vartojant sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinį anksčiau buvo kontroliuojamas gerai, atsirado laboratorinių tyrimų pokyčių ar klinikinių ligos simptomų (ypač, kai liga neaiški), reikia skubiai iširti dėl ketoacidozės arba pieno rūgšties acidozės. Tyrimo metu būtina nustatyti elektrolitų ir ketonų kiekius serume, gliukozės kiekį kraujyje ir, jei reikia, kraujo pH, pieno rūgšties, piruvato ir metformino koncentracijas. Jei pasireiškia bet kurios formos acidozė, gydymą tuojau pat reikia nutraukti ir imtis kitų atitinkamų gydymo priemonių.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kartotinai vartojančių sitagliptino (50 mg du kartus per parą) ir kartu metformino (1 000 mg du kartus per parą), organizme nei sitagliptino, nei metformino farmakokinetika reikšmingai nekito.

Farmakokinetinės vaistų sąveikos tyrimų su sitagliptino ir metformino hidrochlorido deriniu neatlikta, tačiau tokie tyrimai atlikti su veikliosiomis medžiagomis sitagliptinu ir metforminu atskirai.

Kartu vartoti nerekomenduojama

Alkoholis

Intoksikacija alkoholiu yra susijusi su padidėjusia pieno rūgšties acidozės rizika, ypač badavimo, prastos mitybos ar kepenų funkcijos sutrikimo atvejais.

Jodo turinčios kontrastinės medžiagos

Prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Deriniai, kuriuos vartojant reikia imtis atsargumo priemonių

Kai kurie vaistiniai preparatai gali neigiamai veikti inkstų funkciją ir gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką, pvz., NVNU, įskaitant selektyviuosius ciklooksigenazės (COX) II inhibitorius, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai ir diuretikai, ypač kilpiniai diuretikai. Pradedant vartoti arba vartojant tokius vaistinius preparatus kartu su metforminu, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie konkuruoja dėl tų pačių pernešimo inkstų kanalėliuose sistemų, dalyvaujančių metformino šalinimo inkstuose procesuose (pvz., organinių katijonų nešiklio-2 [angl. *organic cationic transporter-2, OCT2*] ar daugelio vaistinių preparatų ir toksinų išstūmimo [angl. *multidrug and toxin extrusion, MATE*] inhibitoriai, tokie kaip ranolazinas, vandetanibas, dolutegraviras ir cimetidinas), gali didinti sisteminę metformino ekspoziciją bei didinti pieno rūgšties acidozės pasireišimo riziką. Reikia apsvarstyti šių vaistinių preparatų vartojimo kartu naudą ir riziką. Šių vaistinių preparatų vartojant kartu reikia apsvarstyti atidžios glikemijos kontrolės stebėjimo, dozės parinkimo pagal rekomenduojamą dozavimą ir cukrinio diabeto gydymo pokyčių poreikį.

Gliukokortikoidai (sisteminio ir lokalaus vartojimo), beta2 adrenoreceptorių agonistai ir diuretikai didina gliukozės kiekį kraujyje. Apie tai reikia informuoti pacientą bei dažniau, ypač pradedant vartoti tokius vaistinius preparatus, atlikti gliukozės kiekio kraujyje tyrimus. Jei būtina, gydymo kartu su kitu vaistiniu preparatu metu bei jį baigus reikia koreguoti antihiperглиkeminio vaistinio preparato dozę.

AKF inhibitoriai gali sumažinti gliukozės kiekį kraujyje. Jei būtina, gydymo kartu su kitu vaistiniu preparatu metu bei jį baigus reikia koreguoti antihiperглиkeminio vaistinio preparato dozę.

Kitų vaistinių preparatų poveikis sitagliptinui

Žemiau pateikti gauti *in vitro* ir klinikiniai duomenys rodo, kad klinikai reikšmingos sitagliptino sąveikos su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais rizika yra maža.

Tyrimai *in vitro* rodo, kad svarbiausias fermentas, vykdamas ribotą sitagliptino metabolizmą yra CYP3A4, bet dalyvauja ir CYP2C8. Pacientų, kurių inkstų funkcija normali, organizme metabolizmas, įskaitant vykdomą CYP3A4, sitagliptino klirensui turi mažą įtaką. Metabolizmas sitagliptino eliminacijai gali būti reikšmingesnis esant sunkiam inkstų sutrikimui arba sergant galutinės stadijos inkstų liga (GSIL). Dėl to įmanoma, kad stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, pvz., ketokonazolas, itrakonazolas, ritonaviras, klaritromicinas, gali keisti sitagliptino farmakokinetiką pacientų, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas arba sergančių GSIL, organizme. Stiprių CYP3A4 inhibitorių poveikis esant sunkiam inkstų sutrikimui klinikinių tyrimų metu vertintas nebuvo.

Pernašos tyrimai *in vitro* parodė, kad sitagliptinas yra glikoproteino P ir organinių anijonų transporterio-3 (OAT3) substratas. *In vitro* sitagliptino pernašą, dalyvaujant OAT3, slopino

probenecidas, tačiau manoma, kad kliniškai reikšmingos sąveikos rizika yra maža. Vartojimas kartu su OAT3 inhibitoriais *in vivo* netirtas.

Ciklosporinas. Buvo atliktas tyrimas, kurio metu vertintas stipraus glikoproteino P inhibitoriaus ciklosporino poveikis sitagliptino farmakokinetikai. Vartojant kartu vieną 100 mg sitagliptino dozę ir vieną 600 mg ciklosporino dozę, sitagliptino AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai apie 29 % ir 68 %. Šie sitagliptino farmakokinetikos pokyčiai nebuvo laikomi kliniškai reikšmingais. Sitagliptino klirensas inkstuose reikšmingai nekito, todėl reikšmingos sąveikos su kitais glikoproteino P inhibitoriais neturėtų pasireikšti.

Sitagliptino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Digoksinas. Sitagliptinas nežymiai paveikė digoksino koncentraciją plazmoje. 10 dienų kasdien vartojus po 0,25 mg digoksino kartu su 100 mg sitagliptino, digoksino AUC padidėjo vidutiniškai 11 %, C_{max} – vidutiniškai 18 %. Digoksino dozės keisti nerekomenduojama. Vis dėlto sitagliptino ir digoksino deriniu gydomus pacientus, kuriems yra digoksino toksinio poveikio rizika, dėl šios sąveikos reikia stebėti.

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad sitagliptinas CYP450 izofermentų neslopina ir nesužadina. Klinikinių tyrimų metu sitagliptinas metformino, gliburido, simvastatino, rozigitazono, varfarino ar geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikos reikšmingai nekeitė ir tai rodo, kad *in vivo* jo polinkis į sąveiką su CYP3A4, CYP2C8 ar CYP2C9 substratais bei organinių katijonų pernaša yra mažas. Sitagliptinas *in vivo* gali truputį slopinti glikoproteiną P.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie sitagliptino vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį didelių dozių poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nedaugelio tyrimų duomenys rodo, kad metformino vartojimas nėščioms moterims nėra susijęs su padidėjusia įgimtų sklaidos trūkumų rizika. Metformino tyrimai su gyvūnais kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (taip pat žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartoti negalima. Jei moteris nori pastoti arba tampa nėščia, gydymą reikia nutraukti ir kiek galima greičiau pakeisti į insuliną.

Žindymas

Šio vaistinio preparato veikliųjų medžiagų vartojimo kartu tyrimų su žindančiais gyvūnais neatlikta. Tyrimų metu, kai veikliosios medžiagos skirtos atskirai, tiek sitagliptinas, tiek metforminas išsiskyrė su žindančių žiurkių pienu. Nedidelis kiekis metformino išsiskiria su moters pienu. Nežinoma, ar sitagliptino išsiskiria su moters pienu. Dėl to žindančioms motinoms Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais duomenys gydymo sitagliptinu poveikio patinėlių ar patelių vaisingumui nerodo. Duomenų apie žmones trūksta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto vairuojant ar valdant mechanizmus reikia turėti omenyje, kad vartojantiems sitagliptino buvo pastebėtas galvos svaigimas ir mieguistumas.

Be to, pacientus reikia įspėti dėl hipoglikemijos pavojaus, kai sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio vartojama kartu su sulfonilurėjos dariniais arba kartu su insulinu.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių gydymo sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio tabletėmis tyrimų neatlikta. Vis dėl to sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio biologinis ekvivalentiškumas įrodytas ištyrus kartu vartojamus sitagliptiną ir metforminą (žr. 5.2 skyrių). Buvo pastebėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant pankreatitą ir padidėjusio jautrumo reakcijas.

Gydant kartu su sulfonilurėjos dariniu hipoglikemija buvo pastebėta 13,8 %, o kartu su insulinu – 10,9 %.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Sitagliptinas ir metforminas

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardintos toliau (1 lentelėje) MedDRA priimtais terminais pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis placebo kontroliuotų sitagliptino ir vieno metformino klinikinių tyrimų metu ir vaistiniam preparatui esant rinkoje

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
trombocitopenija	Retas
Imuninės sistemos sutrikimai	
padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų anafilaksija ^{*,†}	Dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
hipoglikemija [†]	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	
mieguistumas	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
intersticinė plaučių liga [*]	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	
viduriavimas	Nedažnas
pykinimas	Dažnas
vidurių pūtimas	Dažnas
vidurių užkietėjimas	Nedažnas
viršutinės pilvo dalies skausmas	Nedažnas
vėmimas	Dažnas
ūminis pankreatitas ^{*,†,‡}	Dažnis nežinomas
mirtinas ar nemirtinas hemoraginis ar nekrotizuojantis pankreatitas ^{*,†}	Dažnis nežinomas

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos dažnis
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
niežulys*	Nedažnas
angioneurozinė edema* [†]	Dažnis nežinomas
išbėrimas	Dažnis nežinomas
dilgėlinė* [†]	Dažnis nežinomas
vaskulitas odoje* [†]	Dažnis nežinomas
eksfoliacinės odos būklės, tarp jų Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas* [†]	Dažnis nežinomas
buliozinis (pūslinis) pemfigoidas*	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
artralgija*	Dažnis nežinomas
mialgija*	Dažnis nežinomas
galūnių skausmas*	Dažnis nežinomas
nugaros skausmas*	Dažnis nežinomas
artropatija*	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
pažeista inkstų funkcija*	Dažnis nežinomas
ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas*	Dažnis nežinomas

* Nepageidaujamos reakcijos buvo pastebėtos vaistinį preparatą pateikus į rinką.

[†] žr. 4.4 skyrių.

[‡] žiūrėkite žemiau *TECOS Širdies ir kraujagyslių saugumo tyrimas*.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kai kurios nepageidaujamos reakcijos sitagliptino ir metformino derinių su kitais vaistiniais preparatais nuo cukrinio diabeto klinikinių tyrimų metu buvo stebėtos dažniau, nei sitagliptino ir vieno metformino tyrimų metu. Tai buvo hipoglikemija (labai dažna vartojant su sulfonilurėjos dariniu arba insulinu), vidurių užkietėjimas (dažnas vartojant kartu su sulfonilurėjos dariniu), periferinė edema (dažna vartojant kartu su pioglitazonu), galvos skausmas ir burnos džiūvimas (nedažni vartojant kartu su insulinu).

Sitagliptinas

Klinikinių monoterapijos tyrimų, kurių metu buvo lygintas gydymas vieną kartą per parą vartojama 100 mg sitagliptino doze su gydymu placebo, nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, hipoglikemija, vidurių užkietėjimas ir galvos svaigimas.

Šiems pacientams nepageidaujami reiškiniai, nepaisant priežastinio ryšio su vaistiniu preparatu ir pasireiškę mažiausiai 5 % tiriamųjų, buvo infekcinė viršutinių kvėpavimo takų liga ir nazofaringitas. Be to, sitagliptinu gydytiems pacientams nedažnai buvo pastebėtas osteoartritas ir galūnių skausmas (sitagliptinu gydytiems pacientams pasireiškė > 0,5 % dažniau, negu kontrolinėje grupėje).

Metforminas

Metformino klinikinių tyrimų metu ir jam esant rinkoje apie virškinimo trakto simptomus buvo pranešta labai dažnai. Virškinimo trakto simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir apetito praradimas, dažniausiai pasireiškia gydymo pradžioje ir išnyksta savaime, daugeliu atvejų. Su metforminu susijusios papildomos nepageidaujamos reakcijos yra metalo skonis (dažnas), pieno rūgšties acidozė, kepenų funkcijos sutrikimai, hepatitas, dilgėlinė, eritema ir niežulys (labai reti). Ilgalaikis gydymas metforminu yra susijęs su vitamino B12 absorbcijos sumažėjimu, kuris labai retai gali sukelti kliniškai reikšmingą vitamino B12 trūkumą (pvz., megaloblastinę anemiją). Dažnio kategorijos pagrįstos informacija, paskelbta metformino preparato charakteristikų santraukoje, skelbiamoje ES.

Vaikų populiacija

Sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 2 tipo cukriniu diabetu sirgę 10-17 metų vaikų populiacijos pacientai, duomenimis, nepageidaujamų reakcijų pobūdis iš esmės buvo panašus į nustatytą suaugusiesiems. Vaikų populiacijos pacientams, kuriems buvo skiriamas bazinis gydymas insulinu arba šis gydymas nebuvo skiriamas, sitagliptinas buvo susijęs su padidėjusia hipoglikemijos rizika.

TECOS Širdies ir kraujagyslių saugumo tyrimas

Į Širdies ir kraujagyslių baigčių vartojant sitagliptino vertinimo tyrimo (TECOS) (angl. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)*) ketinimo gydyti populiaciją įtraukti 7332 pacientai buvo gydomi sitagliptino 100 mg per parą (arba 50 mg per parą, jeigu pradinis GFG buvo ≥ 30 ir < 50 ml/min/1,73 m²) doze, o 7339 pacientai vartojo placebo. Abu preparatai buvo paskirti papildomai prie įprastos priežiūros, vykdytos pagal regioninius HbA_{1c} ir širdies ir kraujagyslių (ŠK) ligų rizikos veiksnių kontrolės standartus. Bendrasis sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis sitagliptino ir placebo vartojusiems pacientams buvo panašus.

Ketinimo gydyti populiacijoje tarp pacientų, kurie prieš pradedant tyrimą jau buvo gydomi insulinu ir (arba) sulfonilurėjos dariniu, sunkios hipoglikemijos dažnis sitagliptinu gydytų pacientų grupėje buvo 2,7 %, o placebo vartojusių – 2,5 %; tarp pacientų, kurie prieš pradedant tyrimą nevartojo insulino ir (arba) sulfonilurėjos darinio, sunkios hipoglikemijos dažnis sitagliptinu gydytų pacientų grupėje buvo 1,0 %, o placebo vartojusių – 0,7 %. Patvirtinto pankreatito reiškinių dažnis sitagliptinu gydytų pacientų grupėje buvo 0,3 %, o placebo vartojusių – 0,2 %.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų su sveikais asmenimis metu buvo skiriamos ne didesnės kaip 800 mg vienkartinės sitagliptino dozės. Vieno tyrimo metu 800 mg sitagliptino dozė minimaliai pailgino QT intervalą, tačiau pailgėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu. Didesnės kaip 800 mg dozės vartojimo patirties klinikinių tyrimų metu nėra. I fazės kelių dozių tyrimo metu, vartojant ne didesnes kaip 600 mg per parą iki 10 dienų laikotarpiu ir 400 mg per parą iki 28 dienų laikotarpiu sitagliptino dozes, su doze susijusių nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

Gausus metformino perdozavimas (ar kai yra papildomas pieno rūgšties acidozės pavojus) gali sukelti pieno rūgšties acidozę, kuriai pasireiškus būtina skubi medicininė pagalba, todėl ligonis turi būti gydomas ligoninėje. Pieno rūgštis ir metforminas veiksmingiausiai pašalinami hemodializės būdu.

Klinikinių tyrimų metu vienos 3–4 valandų trukmės hemodializės metu buvo pašalinta maždaug 13,5 % dozės. Jei klinikinės aplinkybės leidžia, hemodializę būtų galima prailginti. Ar sitagliptino galima pašalinti pilvaplėvės dialize, nežinoma.

Perdozavimo atveju reikia taikyti įprastines palaikomąsias priemones, pvz., neabsorbuoto vaistinio preparato šalinimą iš virškinimo trakto, klinikinės būklės stebėjimą (įskaitant elektrokardiogramos užrašymą) ir, jei reikia, palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai cukriniam diabetui gydyti, geriamųjų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistinių preparatų deriniai, ATC kodas – A10BD07

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord yra dviejų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistinių preparatų, papildančių vienas kito veikimo būdą gerinant 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų glikemijos kontrolę, derinys sitagliptinas (dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitorius) ir metformino hidrochloridas (biguanidų klasės atstovas).

Sitagliptinas

Veikimo mechanizmas

Sitagliptinas yra geriamasis, stiprus ir labai selektyvus fermento dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitorius 2 tipo cukriniam diabetui gydyti. DPP-4 inhibitoriai yra klasė preparatų, pasižyminčių inkretino kiekį didinančiu poveikiu. Sitagliptinas, slopindamas fermentą DPP-4, didina dviejų žinomų aktyvių hormonų inkretinų – į gliukagoną panašaus peptido-1 (GPP-1) ir nuo gliukozės priklausancio insulinotropinio polipeptido (GIP), kiekį. Inkretinai yra endogeninės sistemos, kuri dalyvauja fiziologiniame gliukozės homeostazės reguliavime, dalis. Kai gliukozės koncentracija kraujyje yra normali arba padidėjusi, GPP-1 ir GIP padidina insulino gamybą ir išskyrimą iš kasos beta ląstelių. Be to, GPP-1 sumažina gliukagono išsiskyrimą iš kasos alfa ląstelių, dėl to sumažėja gliukozės gamyba kepenyse. Kai gliukozės koncentracija kraujyje maža, insulino išsiskyrimas nestimuliuojamas ir neslopinama gliukagono sekrecija. Sitagliptinas yra stiprus ir labai selektyvus fermento DPP-4 inhibitorius. Terapinė medikamento koncentracija labai į šį fermentą panašių DPP-8 bei DPP-9 fermentų neslopina. Sitagliptinas chemine sandara ir farmakologiniu poveikiu skiriasi nuo GPP-1 analogų, insulino, sulfonilurėjos darinių, meglitinidų, biguanidų, peroksisomų proliferatoriaus aktyvuojamų gama receptorių (PPAR γ) agonistų, gliukozidazės-alfa inhibitorių ir amilino analogų.

Dviejų dienų trukmės tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, metu, vartojant vien sitagliptiną padidėjo aktyvaus GPP-1 koncentracija, tuo tarpu, vartojant vien metforminą, vienodu dydžiu padidėjo aktyvaus ir bendrojo GPP-1 koncentracijos. Sitagliptino vartojant kartu su metforminu, nustatytas papildomas poveikis aktyvaus GPP-1 koncentracijai. Sitagliptinas, bet ne metforminas, padidino aktyvaus GIP koncentraciją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Apskritai sitagliptinas 2 tipo diabetu sergantiems suaugusiems pacientams pagerino glikemijos kontrolę ir gydant vien sitagliptinu, ir jo deriniu.

Klinikinių tyrimų metu, gydant vien sitagliptinu, pagerėjo glikemijos kontrolė: reikšmingai sumažėjo HbA_{1c} kiekis, gliukozės kiekis nevalgius ir po valgio. Gliukozės kiekio kraujo plazmoje nevalgius rodmenų sumažėjimas nustatytas 3-iają savaitę (pirmoji laiko riba, kada gliukozės kiekis kraujyje nevalgius išmatuotas). Pacientams, gydytiems sitagliptinu, hipoglikemijos dažnis buvo panašus į placebo sukeliama. Sitagliptino vartojusių pacientų kūno svoris nepadidėjo. Buvo stebimas reikšmingas pakaitinių beta ląstelių funkcijos žymenų, tarp jų ir HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment- β*), proinsulino ir insulino santykio bei beta ląstelių reaktyvumo, nustatyto pagal dažnus maisto toleravimo testus, rodmenų pagerėjimas.

Sitagliptino ir metformino derinio tyrimai

24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu buvo vertintas sitagliptino (100 mg kartą per parą) veiksmingumas ir saugumas tuo atveju, kai juo buvo papildytas gydymas metforminu. Gydant sitagliptinu, palyginti su placebo, reikšmingai pagerėjo glikemijos parametrai. Sitagliptinu ar placebo gydytų pacientų kūno svorio, palyginti su pradiniu, pokyčiai buvo panašūs. Šio tyrimo metu sitagliptinu ar placebo gydytiems pacientams hipoglikemijos dažnis buvo panašus.

24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo faktorinio pradinio gydymo tyrimo metu pacientams, du kartus per parą vartojusiems 50 mg sitagliptino dozę kartu su metforminu (po 500 mg arba 1 000 mg du kartus per parą), reikšmingai pagerėjo glikemijos parametrai, palyginti su tiriamaisiais, kuriems buvo taikyta monoterapija bet kuriuo iš minėtų vaistinių preparatų. Sitagliptino ir metformino deriniu gydytų pacientų kūno svorio sumažėjimas buvo panašus, kaip vartojusių vien metformino arba placebo. Tiriamųjų, vartojusių tik sitagliptino kūno svoris nepakito. Visų grupių tiriamiesiems hipoglikemijos dažnis buvo panašus.

Sitagliptino, metformino ir sulfonilurėjos darinio derinio tyrimas

24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo metu buvo vertintas sitagliptino (100 mg kartą per parą) veiksmingumas ir saugumas tuo atveju, kai juo buvo papildytas gydymas vien glimepiridu arba glimepirido ir metformino deriniu. Gydymą glimepirido ir metformino deriniu papildžius sitagliptinu, reikšmingai pagerėjo glikemijos parametrai. Sitagliptinu, palyginti su placebo, gydytiems pacientams saikingai padidėjo kūno svoris (+1,1 kg).

Sitagliptino, metformino ir PPAR γ agonisto derinio tyrimas

26 savaičių trukmės placebo kontroliuotas klinikinis tyrimas buvo sudarytas siekiant įvertinti vieną kartą per parą vartojamos 100 mg sitagliptino dozės saugumą ir veiksmingumą, papildant juo gydymą pioglitazono ir metformino deriniu. Gydymo pioglitazono ir metformino deriniu papildymas sitagliptinu reikšmingai pagerino glikemijos parametrus. Sitagliptiną ir placebo vartojusių pacientų kūno masės pokytis nuo buvusios prieš pradedant tyrimą buvo panašus. Hipoglikemijos dažnis sitagliptiną ir placebo vartojusiems pacientams taip pat buvo panašus.

Sitagliptino, metformino ir insulino derinio tyrimas

24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas buvo sudarytas siekiant įvertinti vieną kartą per parą vartojamos 100 mg sitagliptino dozės saugumą ir veiksmingumą, papildant juo gydymą insulinu (vartojamu pastovia doze mažiausiai 10 savaičių) su metforminu arba be jo (mažiausiai 1500 mg). Pacientams, vartojusiems mišraus insulino, vidutinė paros dozė buvo 70,9 vieneto per parą. Pacientams, vartojusiems ne mišraus insulino (vidutinės veikimo trukmės arba ilgo veikimo), vidutinė paros dozė buvo 44,3 vieneto per parą. Duomenys apie 73 % pacientų, kurie taip pat vartojo ir metforminą, pateikti 2 lentelėje. Gydymo papildymas sitagliptinu lėmė reikšmingą glikemijos rodmenų pagerėjimą. Nė vienoje grupėje reikšmingų kūno masės pokyčių, lyginant su buvusiais prieš pradedant tyrimą, nebuvo.

2 lentelė: HbA_{1c} kiekio pokyčiai sitagliptino ir metformino placebo kontroliuojamų sudėtinio gydymo tyrimų metu*

Tyrimas	Vidutinis pradinis HbA _{1c} kiekis (%)	Vidutinis HbA _{1c} kiekio (%) pokytis, palyginti su pradiniu	Placebu koreguotas vidutinis HbA _{1c} kiekio (%) pokytis (95% PI)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą metforminu [%] (N = 453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8, -0,5)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą glimepirido ir metformino deriniu [%] (N = 115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1, -0,7)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą pioglitazono ir metformino deriniu [¶] (N = 152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0, -0,5)

100 mg per parą sitagliptino dozė, pridėta prie tebesitęsiančio gydymo insulinu ir metforminu [%] (N = 223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7, -0,4)
Pradinis gydymas (du kartus per parą) [%] : sitagliptinas 50 mg ir metforminas 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8, -1,3)
Pradinis gydymas (du kartus per parą) [%] : sitagliptinas 50 mg ir metforminas 1 000 mg (N = 178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3, -1,8)

*Visi gydyti pacientai (*intention-to-treat* analizė).

† Mažiausių kvadratų vidurkiai koreguoti pagal ankstesnį antihiperглиkeminį gydymą ir bazinę reikšmę.

‡ $p < 0,001$ palyginti su placebo arba placebo ir sudėtinu gydymu.

[%] HbA_{1c} (%) 24-ąją savaitę.

[¶] HbA_{1c} (%) 26-ąją savaitę.

[§] Mažiausių kvadratų vidurkiai koreguoti pagal gydymą insulinu pirmojo vizito metu (mišrus insulinas, lyginant su nemišriu (vidutinės veikimo trukmės arba ilgo veikimo insulinas) ir bazinę reikšmę.

52 savaičių trukmės tyrimo metu buvo lygintas papildomos kartą per parą vartojamos 100 mg sitagliptino dozės arba glipizido (sulfonilurėjos darinio) veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems gydymo vien metforminu metu gliukozės kiekis kraujyje buvo kontroliuojamas nepakankamai, nustatyta, kad itagliptinas panašiai kaip glipizidas sumažino HbA_{1c} kiekį (-0,7 % vidutinis pokytis 52-ąją savaitę, kuomet prieš pradedant tyrimą HbA_{1c} buvo maždaug 7,5 % abiejose grupėse). Vidutinė glipizido paros dozė, kurią vartojo lyginamosios grupės tiriamieji, buvo 10 mg ir apytikriai 40 % pacientų visu tyrimo laikotarpiu reikėjo ≤ 5 mg paros dozės. Tačiau dėl nepakankamo veiksmingumo gydymą sitagliptinu nutraukė daugiau pacientų, negu gydymą glipizidu. Sitagliptino vartojusių pacientų kūno masė, palyginti su bazine, tyrimo metu reikšmingai sumažėjo (-1,5 kg), glipizido vartojusių pacientų – reikšmingai padidėjo (+1,1 kg). Šio tyrimo metu insulino gamybos ir išskyrimo veiksmingumo žymuo, t. y. proinsulino ir insulino santykis, gydant sitagliptinu pagerėjo, o gydant glipizidu pablogėjo. Sitagliptino vartojusiems pacientams hipoglikemijos dažnis (4,9 %) buvo reikšmingai mažesnis negu vartojusiems glipizido (32 %).

24 savaičių trukmės placebo kontroliuotas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 660 pacientų, buvo skirtas įvertinti insuliną organizme tausojantį sitagliptino (100 mg vieną kartą per parą) veiksmingumą ir saugumą, paskyrus jį terapijos insulinu sustiprinimo laikotarpiu prie gydymo insulinu glarginu kartu su metforminu (mažiausiai 1500 mg) arba be jo. Prieš pradedant tyrimą vidutinis pacientų, gydomų metforminu, HbA_{1c} buvo 8,70 %, vidutinė insulino dozė – 37 TV per parą. Pacientai buvo išmokyti nusistatyti sau insulino glargino dozę remiantis gliukozės koncentracija nevalgius kraujyje iš įdurto piršto. 24-ąją savaitę metforminu gydytiems pacientams kasdienės insulino dozės padidėjimas buvo 19 TV per parą, o placebo gydytiems pacientams – 24 TV per parą. HbA_{1c} sumažėjimas sitagliptino, metformino ir insulino deriniu gydytiems pacientams buvo 1,35 %, palyginti su 0,90 % placebo, metformino ir insulino deriniu gydytų pacientų, o skirtumas tarp jų buvo -0,45 % (95 % PI: 0,62; 0,29). Hipoglikemijos dažnis sitagliptino, metformino ir insulino deriniu gydytiems pacientams buvo 24,9 %, o placebo, metformino ir insulino deriniu gydytiems pacientams – 37,8 %. Šį skirtumą iš esmės lėmė placebo grupės pacientų, patyrusių tris ar daugiau hipoglikemijos epizodų, didesnė procentinė dalis (9,1 %, palyginti su 19,8 %). Sunkios hipoglikemijos dažnis nesiskyrė.

Metforminas

Veikimo mechanizmas

Metforminas yra gliukozės kiekį kraujyje mažinančiu poveikiu pasižymintis biguanidų grupės vaistinis preparatas. Jis mažina tiek pradinį, tiek po valgio padidėjusį gliukozės kiekį. Jis nestimuliuoja insulino sekrecijos, todėl nesukelia hipoglikemijos.

Metforminas gali veikti trimis būdais:

- mažinti gliukozės susidarymą kepenyse, slopindamas gliukoneogenezę ir glikogenolizę;
- nedaug didindamas raumenų jautrumą insulinui, gerinti gliukozės įsisavinimą ir suvartojimą audiniuose;
- lėtinti gliukozės rezorbciją virškinimo trakte.

Metforminas aktyvina glikogenosintetazę, todėl skatina glikogeno sintezę ląstelėse. Metforminas didina specifinių tipų gliukozės transporto mechanizmų (GLUT-1 ir GLUT-4) ląstelės membranoje pajėgumą).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Nepriklausomai nuo poveikio glikemijai, metforminas pasižymi palankiu poveikiu žmogaus organizmo lipidų apykaitai. Tai įrodyta kontroliuojamųjų vidutinės trukmės ir ilgalaikių klinikinių tyrimų metu, vartojant gydomąsias metformino dozes: metforminas mažina bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio ir trigliceridų kiekį kraujyje.

Prospektyvinio atsitiktinės imties būdu atrinktų asmenų UKPDS (Jungtinės Karalystės prospektyvinio diabeto tyrimo, angl. *UK Prospective Diabetes Study*) tyrimo metu nustatyta ilgalaikė intensyvaus gliukozės kontroliavimo kraujyje nauda sergantiesiems 2 tipo diabetu. Antsvorį turinčių pacientų, kuriems vien dieta buvo neveiksminga, gydymo metforminu rezultatų analizė įrodė, kad:

- metformino vartojusių pacientų grupėje reikšmingai sumažėjo absoliuti bet kokių su cukriniu diabetu susijusių komplikacijų pasireiškimo rizika (29,8 atvejo/1 000 pacientų per metus), palyginti su vien dieta gydytų pacientų grupe (43,3 atvejo/1 000 pacientų per metus, $p = 0,0023$) ir palyginti su sulfonilurėjos dariniais ir insulinu gydytų pacientų grupėmis (40,1 atvejo/1 000 pacientų per metus, $p = 0,0034$);
- reikšmingai sumažėjo su diabetu susijusio mirtingumo absoliuti rizika: 7,5 atvejo/1 000 pacientų per metus metformino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su 12,7 atvejo/1 000 pacientų per metus vien dieta gydytų pacientų grupėje ($p = 0,017$);
- reikšmingai sumažėjo bendrojo mirtingumo absoliuti rizika: 13,5 atvejo/1 000 pacientų per metus metformino vartojusių pacientų grupėje, palyginti su 20,6 atvejo/1 000 pacientų per metus vien dieta gydytų pacientų grupėje ($p = 0,011$) ir 18,9 atvejo/1 000 pacientų per metus sulfonilurėjos dariniais ir insulinu gydytų pacientų grupėse ($p = 0,021$);
- reikšmingai sumažėjo miokardo infarkto absoliuti rizika: 11 atveju/1 000 pacientų per metus metformino vartojusių pacientų grupėje, palyginti su 18 atveju/1 000 pacientų per metus vien dieta gydytų pacientų grupėje ($p = 0,01$).

Atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo TECOS ketinimo gydyti populiacijos dydis buvo 14671 pacientas, kurių HbA1c buvo nuo $\geq 6,5$ iki $8,0$ %, jie sirgo ŠK liga ir buvo gydomi sitagliptinu (7332) 100 mg per parą (arba 50 mg per parą, jeigu pradinis GFG buvo ≥ 30 ir < 50 ml/min/1,73 m²) doze arba placebo (7339), kai abu preparatai buvo paskirti papildomai prie įprastos priežiūros, vykdytos pagal regioninius HbA1c ir širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių kontrolės standartus. Pacientai, kurių aGFG buvo < 30 ml/min/1,73 m², į šį tyrimą nebuvo įtraukiami. Tiriamojoje populiacijoje buvo įtraukti 2004 75 metų ir vyresni pacientai bei 3324 pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi (aGFG < 60 ml/min/1,73 m²).

Šio tyrimo metu bendrasis apytikriai apskaičiuotas vidutinis (SN) HbA1c skirtumas tarp sitagliptino ir placebo grupių buvo 0,29 % (0,01), 95 % PI (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

Pagrindinė širdies ir kraujagyslių vertinamoji baigtis buvo sudėtinė, sudaryta iš kardiovaskulinės mirties, nemirtino miokardo infarkto, nemirtino insulto ar hospitalizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos pirmojo pasireiškimo. Papildomos širdies ir kraujagyslių vertinamosios baigtys buvo kardiovaskulinės mirties, nemirtino miokardo infarkto ar nemirtino insulto pirmasis pasireiškimas; pagrindinės vertinamosios baigties atskirų komponentų pirmasis pasireiškimas; mirtingumas dėl bet kokios priežasties; hospitalizacija dėl stazinio širdies nepakankamumo.

2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams po stebėsenos laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 3 metai, sitagliptinas, pridėtas prie įprastos priežiūros, sunkių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių arba hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo rizikos nepadidino, palyginti su įprasta priežiūra be sitagliptino (3 lentelė).

3 lentelė. Sudėtinių širdies ir kraujagyslių vertinamųjų baigčių ir svarbiausiųjų papildomų vertinamųjų baigčių dažniai

	Sitagliptinas 100 mg		Placebas		Rizikos santykis (95 % PI)	p-vertė [†]
	N (%)	Dažnis per 100 paciento metų *	N (%)	Dažnis per 100 paciento metų*		
Ketinio gydyti populiacijos analizė						
Pacientų skaičius	7332		7339			
Pagrindinė sudedamoji vertinamoji baigtis (kardiovaskulinė mirtis, nemirtinas miokardo infarktas, nemirtinas insultas ar hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Papildoma sudėtinė vertinamoji baigtis (kardiovaskulinė mirtis, nemirtinas miokardo infarktas ar nemirtinas insultas)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Papildomos vertinamosios baigtys						
Kardiovaskulinė mirtis	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Visi miokardo infarktai (mirtini ir nemirtini)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Visi insultai (mirtini ir nemirtini)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Mirtis dėl bet kokios priežasties	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Dažnis per 100 paciento metų apskaičiuotas taip: $100 \times$ (iš viso pacientų, patyrusių 1 ar daugiau reiškinių tinkamų stebėsenos laikotarpiu per visą paciento metų stebėsenos laikotarpį).

[†] Remiantis Cox modeliu, suskirstant pagal regioną. Sudėtinių vertinamųjų baigčių p-vertės atitinka „neprastesnio“ tyrimo, kuriuo siekiama įrodyti, kad rizikos santykis yra mažesnis nei 1,3. Visų kitų vertinamųjų baigčių p-vertės atitinka rizikos santykio skirtumų testą.

[‡] Hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo analizė buvo pakoreguota pagal prieš pradedant tyrimą buvusį širdies nepakankamumą.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra nereikalauja išpareigoti pateikti rezultatų tyrimų, atliktų su sitagliptino ir metformino hidrochlorido deriniu visuose 2 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų pogrupiuose (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

Papildomo gydymo sitagliptinu saugumas ir veiksmingumas 2 tipo diabetu sirgusiems 10-17 metų vaikų populiacijos pacientams, kuriems buvo nepakankama glikemijos kontrolė gydant metforminu kartu su insulinu ar be jo, buvo įvertinti atlikus du 54 savaitių trukmės tyrimus. Papildomo gydymo sitagliptinu (skiriant sitagliptino ir metformino derinio arba sitagliptino ir pailginto atpalaidavimo metformino (XR) derinio) poveikis buvo palygintas su placebo, pridėto prie metformino arba metformino XR, poveikiu.

Nors jungtinė šių dviejų tyrimų duomenų analizė parodė, kad skiriant sitagliptino ir metformino derinio arba sitagliptino ir metformino XR derinio po 20 savaitių buvo nustatytas veiksmingesnis poveikis HbA_{1c} rodmens sumažėjimui nei skiriant vien metformino, tačiau kiekvieno atskiro tyrimo rezultatai buvo prieštaringi. Be to, 54-ąją savaitę nebuvo nustatytas veiksmingesnis sitagliptino ir metformino derinio arba sitagliptino ir metformino XR derinio poveikis lyginant su vien metformino poveikiu. Todėl sitagliptino / metformino hidrochlorido negalima vartoti vaikų populiacijos pacientams nuo 10 iki 17 metų, kadangi jiems veiksmingumas nepakankamas (žr. 4.2 skyriaus informaciją apie vartojimą vaikams).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinys

Biologinio ekvivalentiškumo tyrimas su sveikais savanoriais parodė, kad sitagliptino ir metformino hidrochlorido sudėtinės tabletės yra biologiškai ekvivalentiškos atskirų sitagliptino fosfato ir metformino hidrochlorido tablečių vartojimui kartu.

Toliau nurodytos kiekvienos sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio veikliosios medžiagos farmakokinetinės savybės atskirai.

Sitagliptinas

Absorbicija

Sveikų tiriamųjų, vartojusių vieną 100 mg dozę, organizme sitagliptinas buvo greitai absorbuotas, didžiausia koncentracija plazmoje (T_{max} mediana) atsirado po 1–4 valandų, vidutinė sitagliptino AUC buvo 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{val}$, C_{max} – 950 nM. Absoliutus sitagliptino biologinis prieinamumas yra maždaug 87 %. Kadangi labai riebus maistas kartu vartojamo sitagliptino farmakokinetikai įtakos neturėjo, todėl sitagliptino galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Sitagliptino AUC didėjo proporcingai dozei. C_{max} ir $C_{24\text{val}}$ proporcingumas dozei nebuvo nustatytas (C_{max} didėjo daugiau negu proporcingai dozei, $C_{24\text{val}}$ – mažiau negu proporcingai dozei).

Pasiskirstymas

Suleidus į veną vieną 100 mg sitagliptino dozę, sveikų žmonių organizme vidutinis pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai, yra maždaug 198 litrai. Sitagliptino kiekis, kuris laikinai prisijungia prie plazmos baltymų yra mažas (38 %).

Biotransformacija

Sitagliptino metabolizuojama mažai, daugiausia jis pašalinamas su šlapimu nepakitęs. Maždaug 79 % sitagliptino išsiskiria su šlapimu nepakitusio vaistinio preparato pavidalu.

Išgėrus žymėto [¹⁴C] sitagliptino dozę, maždaug 16 % radioaktyviosios medžiagos buvo pašalinta su sitagliptino metabolitais. Buvo aptikti šešių metabolitų pėdsakai ir nesitikima, kad jie prisideda prie sitagliptino DPP-4 slopinamojo aktyvumo plazmoje. Tyrimai *in vitro* parodė, kad svarbiausias fermentas, atsakingas už ribotą sitagliptino metabolizmą yra CYP3A4, dalyvaujant ir CYP2C8.

Tyrimų *in vitro* duomenys parodė, kad sitagliptinas CYP izofermentų CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 bei 2B6 neslopina, o CYP3A4 ir CYP1A2 nesužadina.

Eliminacija

Iš sveikų asmenų, išgėrusių 100 mg žymėto [¹⁴C] sitagliptino dozę, organizmo maždaug 100 % radioaktyviosios medžiagos išsiskyrė su išmatomis (13 %) bei šlapimu (87 %) per savaitę. Išgėrus 100 mg sitagliptino dozę, jo tariamasis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) buvo 12,4 valandos. Vartojant kartotines dozes, sitagliptino organizme kaupiasi labai nedaug. Medikamento klirensas inkstuose buvo maždaug 350 ml/min.

Sitagliptinas šalinamas daugiausiai pro inkstus aktyviosios kanalėlių sekrecijos būdu. Sitagliptinas yra žmogaus organinių anijonų nešiklio-3 (angl. *hOAT-3*), kuris galbūt dalyvauja ir sitagliptino išsiskyrimo pro inkstus, substratas. Klinikinė *hOAT-3* dalyvavimo sitagliptino pernašoje reikšmė nenustatyta. Be to, sitagliptinas yra ir glikoproteino P, irgi galinčio dalyvauti sitagliptino šalinime pro inkstus, substratas. Vis dėlto glikoproteino P inhibitorius ciklosporinas sitagliptino inkstų klirensą nemažina. Sitagliptinas nėra nešiklių OCT2, OAT1 ar PEPT1/2 substratas. *In vitro* gydymui reikšminga sitagliptino koncentracija OAT3 ($IC_{50} = 160 \mu M$) ar glikoproteino P (iki $250 \mu M$) vykdomos pernašos neslopino. Klinikinių tyrimų metu sitagliptinas šiek tiek veikė digoksino koncentraciją plazmoje, taigi, galėtų truputį slopinti glikoproteiną P.

Farmakokinetika specialių grupių pacientų organizme

Sveikų žmonių ar pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, organizme sitagliptino farmakokinetika paprastai buvo panaši.

Sutrikusi inkstų funkcija

Buvo atliktas vienos dozės atvirasis klinikinis tyrimas, kurio metu vertinta sumažintos sitagliptino dozės (50 mg) farmakokinetika pacientų, sergančių įvairaus sunkumo lėtiniu inkstų funkcijos sutrikimu, organizme, palyginti su farmakokinetika sveikų kontrolinės grupės tiriamųjų organizme. Tyrime dalyvavo pacientai, kuriems buvo nustatytas lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, o taip pat pacientai, kuriems buvo GSIL ir kuriems buvo atliekamos hemodializės procedūros. Be to, inkstų funkcijos sutrikimo įtaka sitagliptino farmakokinetikai 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (įskaitant GSIL), buvo įvertinta populiacijų farmakokinetikos analizės metodu.

Lyginant su sveikais kontrolinės grupės tiriamaisiais, pacientams, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (GFG nuo ≥ 60 ml/min. iki < 90 ml/min.) arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (GFG nuo ≥ 45 ml/min. iki < 60 ml/min.), sitagliptino AUC plazmoje rodiklis buvo padidėjęs atitinkamai maždaug 1,2 karto ir 1,6 karto. Kadangi toks padidėjimo mastas nėra kliniškai reikšmingas, šiems pacientams dozės keisti nereikia.

Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (GFG nuo ≥ 30 ml/min. iki < 45 ml/min.), organizme sitagliptino AUC plazmoje rodiklis buvo padidėjęs maždaug 2 kartus, o pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 30 ml/min.) ar kurie dėl GSIL buvo gydomi hemodialize, – maždaug 4 kartus. Hemodialize sitagliptino buvo pašalinta nedaug (13,5 % per 3-4 valandų hemodializę, kuri buvo pradėta, praėjus 4 valandoms po dozės pavartojimo).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh skalės rodmuo ≤ 9), sitagliptino dozės keisti nereikia. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh skalės rodmuo > 9), klinikinės gydymo patirties nėra. Vis dėlto nėra tikėtina, kad sunkus kepenų funkcijos sutrikimas galėtų paveikti sitagliptino farmakokinetiką, nes daugiausiai vaistinio preparato pašalinama pro inkstus.

Senyvi žmonės

Dėl amžiaus vaistinio preparato dozės keisti nereikia. Remiantis populiacijų farmakokinetikos duomenų, gautų I ir II fazės tyrimų metu, analize, amžius sitagliptino farmakokinetikai kliniškai reikšmingo poveikio nedarė. Pagyvenusių (65–80 metų) žmonių kraujo plazmoje sitagliptino koncentracija buvo maždaug 19 % didesnė nei jaunesnių asmenų.

Vaikų populiacija

Sitagliptino farmakokinetika (skiriant vienkartinę 50 mg, 100 mg arba 200 mg dozę) buvo iširta 2 tipo diabetu sergantiems vaikų populiacijos pacientams (10–17 metų amžiaus). Šioje populiacijoje sitagliptino pagal dozę koreguotas AUC rodmuo plazmoje buvo maždaug 18 % mažesnis nei 2 tipo diabetu sergantiems suaugusiems pacientams nustatytas rodmuo, skiriant 100 mg dozę. Jaunesniems kaip 10 metų vaikams klinikinių sitagliptino tyrimų neatlikta.

Kitų grupių pacientai

Dėl lyties, rasės ar kūno masės indekso (KMI) dozės keisti nereikia. Remiantis bendra I fazės farmakokinetikos tyrimų duomenų ir populiacijos farmakokinetikos duomenų, gautų I ir II fazės tyrimų metu, analize, minėti veiksniai klinikai reikšmingo poveikio sitagliptino farmakokinetikai neturėjo.

Metforminas

Absorbcija

Išgėrus metformino dozę, T_{max} atsiranda po 2,5 valandos. Sveikų tiriamųjų organizme absoliutus 500 mg sitagliptino tabletės biologinis prieinamumas yra maždaug 50–60 %. Su išmatomis išsiskiria 20–30 % neabsorbuoto išgerto metformino.

Išgerto metformino absorbcija yra įsotinamojo pobūdžio ir nevisiška. Manoma, kad metformino absorbcijos farmakokinetika yra nelinijinio pobūdžio. Jei vartojama dozė ir dozavimo intervalas yra įprastiniai, pusiausvyrinė metformino koncentracija kraujo plazmoje susidaro per 24–48 valandas ir paprastai būna mažesnė nei 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu, net vartojant didžiausią dozę, didžiausia metformino koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) neviršijo 5 mikrogramų/ml.

Maistas mažina ir šiek tiek lėtina metformino absorbciją. Nustatyta, kad išgėrus 850 mg metformino dozę, didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje būna 40 % mažesnė, 25 % sumažėja AUC ir 35 min. vėliau susidaro didžiausia koncentracija plazmoje. Ar šie pokyčiai yra reikšmingi kliniškai, nežinoma.

Pasiskirstymas

Metforminas prie plazmos baltymų beveik nesijungia. Jis prasiskverbia į eritrocitus. Didžiausia koncentracija kraujyje būna mažesnė už didžiausią koncentraciją plazmoje. Jos susidaro beveik tuo pačiu metu. Vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris (V_d) yra 63–276 litrai.

Biotransformacija

Metforminas šalinamas su šlapimu nepakitęs. Žmogaus organizme metformino metabolitų nenustatyta.

Eliminacija

Metformino inkstų klirensas $> 400 \text{ ml}/\text{min.}$, tai rodo, kad metforminas išskiriamas glomerulų filtracijos ir kanalėlių sekrecijos būdu. Išgerto vaistinio preparato tariamasis galutinės pusinės eliminacijos laikas yra apie 6,5 val. Sutrikus inkstų funkcijai, inkstų klirensas mažėja proporcingai kreatinino klirensui, todėl pailgėja pusinės eliminacijos periodas ir didėja metformino koncentracija kraujo plazmoje.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio tyrimų su gyvūnais neatlikta.

16 savaičių trukmės tyrimų metu, kai šunys buvo gydomi arba vien metforminu arba metformino ir sitagliptino deriniu, jo vartojusiems gyvūnams papildomo toksinio poveikio nenustatyta. Šių tyrimų metu nustatyta, kad, poveikio nesukelianti sitagliptino koncentracija (angl. *no observed effect level*, NOEL), šunų organizme buvo maždaug 6 kartus didesnė už atsirandančią žmogaus organizme, o metformino – maždaug 2,5 karto didesnė už atsirandančią žmogaus organizme.

Toliau nurodyti duomenys nustatyti atliekant tyrimus su sitagliptinu ir metforminu atskirai.

Sitagliptinas

Toksinis poveikis graužikų inkstams ir kepenims pasireiškė tada, kai vartota sisteminio poveikio vaistinio preparato dozė buvo 58 kartus didesnė už atitinkamą žmonių dozę. Poveikio nesukelianti vaistinio preparato koncentracija graužikų organizme buvo 19 kartų didesnė už atitinkamą žmogaus organizmo rodmenį. Žiurkėms, kurių organizme medikamento koncentracija buvo 67 kartus didesnė už žmogaus terapinio poveikio metu atsirandančią vaistinio preparato koncentraciją, nustatyta priekinių dantų anomalijų. Remiantis 14 savaičių trukmės tyrimais su žiurkėmis, šio poveikio nesukelianti koncentracija buvo 58 kartus didesnė už koncentraciją, atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma. Šunims, kurių organizme susidariusi koncentracija buvo 23 kartus didesnė už koncentraciją, atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme, atsirado laikinų su gydymu susijusių simptomų. Kai kurie iš jų rodo toksinį poveikį nervų sistemai, pvz., kvėpavimas prasižiojus, seilėtekis, vėmimas baltomis putomis, ataksija, drebulys, aktyvumo sumažėjimas ir (arba) kuprota laikysena. Be to, histologiniu tyrimu nustatyta labai lengva ar lengva skeleto raumenų degeneracija, kai sisteminį poveikį sukelianti medikamento dozė buvo maždaug 23 kartus didesnė už žmogui vartojamą dozę. Poveikio nesukelianti vaistinio preparato koncentracija buvo 6 kartus didesnė už koncentraciją, atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme.

Ikiklinikinių tyrimų metu sitagliptino genotoksinio poveikio nepastebėta. Pelėms sitagliptinas kancerogeninio poveikio nesukėlė. Žiurkėms, vartojant 58 kartus didesnę dozę už žmonių vartojamą terapinę dozę, dažniau atsirado kepenų adenoma ar karcinoma. Kadangi įrodyta, jog žiurkėms toksinis poveikis kepenims koreliuoja su kepenų naviko atsiradimu, tikėtina, kad šis kepenų navikų padažnėjimas žiurkėms buvo antrinis dėl šios didelės dozės sukeliama lėtinio toksinio poveikio kepenims. Nemanoma, kad pastebėti navikiniai pokyčiai galėtų būti svarbūs gydant žmogų, nes saugumo ribos yra didelės (poveikio nesukelianti koncentracija yra 19 kartų didesnė už koncentraciją, atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme).

Su gydymu susijusio poveikio žiurkių patelių ir patinėlių, sitagliptino vartojusių prieš poravimąsi ir poravimosi metu, vaisingumui nepastebėta.

Tyrimų su žiurkėmis metu nepageidaujamo poveikio vystymuisi prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiu nepastebėta.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų metu vaikingų žiurkių, kurių organizme vaistinio preparato koncentracija, kuriai atsiradus pasireiškia sisteminis poveikis, daugiau kaip 29 kartus didesnė už koncentraciją, atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme, vaisiui šiek tiek dažniau atsirado nuo vaistinio preparato priklausomų šonkaulių sklaidos trūkumų (ne visi šonkauliai, hipoplastiški ar banguoti šonkauliai). Toksinis poveikis vaikingoms triušių patelėms pasireiškė tada, kai jų organizme koncentracija, kuriai atsiradus pasireiškia sisteminis poveikis, buvo daugiau kaip 29 kartus didesnė už koncentraciją, atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme. Kadangi saugumo ribos yra plačios, todėl šie duomenys reikšmingos rizikos žmogaus dauginimosi funkcijai nerodo. Žindymo laikotarpiu į žiurkių pieną patenka daug sitagliptino (koncentracijos piene ir plazmoje santykis yra 4:1).

Metforminas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių metformino tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Kalcio-vandenilio fosfatas
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Magnio stearatas (E470b)
Povidonas
Natrio laurilsulfatas

Plėvelė

Polivinilo alkoholis
Makrogolis
Talkas (E553b)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172) (tik 50/1 000 mg)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PE/PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės ir aliuminio-aliuminio lizdinės plokštelės.
Pakuotėje yra 10, 28, 30, 56, 84, 168, 196, 200 plėvelė dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039, Barcelona,
Ispanija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/22/1661/001
EU/1/22/1661/002
EU/1/22/1661/003
EU/1/22/1661/004
EU/1/22/1661/005
EU/1/22/1661/006
EU/1/22/1661/007
EU/1/22/1661/008
EU/1/22/1661/009
EU/1/22/1661/010
EU/1/22/1661/011
EU/1/22/1661/012
EU/1/22/1661/013
EU/1/22/1661/014
EU/1/22/1661/015
EU/1/22/1661/016

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/22/1661/017
EU/1/22/1661/018
EU/1/22/1661/019
EU/1/22/1661/020
EU/1/22/1661/021
EU/1/22/1661/022
EU/1/22/1661/023
EU/1/22/1661/024
EU/1/22/1661/025
EU/1/22/1661/026
EU/1/22/1661/027
EU/1/22/1661/028
EU/1/22/1661/029
EU/1/22/1661/030
EU/1/22/1661/031
EU/1/22/1661/032

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data : 2022 m. liepos 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS IR APRIBOJAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Lenkija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nyderlandai

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
sitagliptinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra sitagliptino hidrochlorido monohidrato kiekis, atitinkantis 50 mg sitagliptino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletės

10 tablečių

28 tabletės

30 tablečių

56 tabletės

84 tabletės

168 tabletės

196 tabletės

200 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1661/001 10 tablečių (PVC/PE/PVDC/aliuminio)
EU/1/22/1661/002 28 tabletės (PVC/PE/PVDC/aliuminio)
EU/1/22/1661/003 30 tablečių (PVC/PE/PVDC/aliuminio)
EU/1/22/1661/004 56 tabletės (PVC/PE/PVDC/aliuminio)
EU/1/22/1661/005 84 tabletės (PVC/PE/PVDC/aliuminio)
EU/1/22/1661/006 168 tabletės (PVC/PE/PVDC/aliuminio)
EU/1/22/1661/007 196 tabletės (PVC/PE/PVDC/aliuminio)
EU/1/22/1661/008 200 tablečių (PVC/PE/PVDC/aliuminio)
EU/1/22/1661/009 10 tablečių (aliuminio/aliuminio)
EU/1/22/1661/010 28 tabletės (aliuminio/aliuminio)
EU/1/22/1661/011 30 tablečių (aliuminio/aliuminio)
EU/1/22/1661/012 56 tabletės (aliuminio/aliuminio)
EU/1/22/1661/013 84 tabletės (aliuminio/aliuminio)
EU/1/22/1661/014 168 tabletės (aliuminio/aliuminio)
EU/1/22/1661/015 196 tabletės (aliuminio/aliuminio)
EU/1/22/1661/016 200 tablečių (aliuminio/aliuminio)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sitagliptin/Metformin Hydrochloride Accord 50 mg/850 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA JUOSTELIŲ

PVC/PE/PVDC-aluminio LIZDINĖS PLOKŠTELĖS
Aluminio-aluminio LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg tabletės
sitagliptinum/metformini hydrochloridum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės
sitagliptinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra sitagliptino hidrochlorido monohidrato kiekis, atitinkantis 50 mg sitagliptino, ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletės

10 tablečių

28 tabletės

30 tablečių

56 tabletės

84 tabletės

168 tabletės

196 tabletės

200 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-AI)

EU/1/22/1661/017 10 tablečių (PVC/PE/PVDC/aliuminio)
EU/1/22/1661/018 28 tabletės (PVC/PE/PVDC/aliuminio)
EU/1/22/1661/019 30 tablečių (PVC/PE/PVDC/aliuminio)
EU/1/22/1661/020 56 tabletės (PVC/PE/PVDC/aliuminio)
EU/1/22/1661/021 84 tabletės (PVC/PE/PVDC/aliuminio)
EU/1/22/1661/022 168 tabletės (PVC/PE/PVDC/aliuminio)
EU/1/22/1661/023 196 tabletės (PVC/PE/PVDC/aliuminio)
EU/1/22/1661/024 200 tablečių (PVC/PE/PVDC/aliuminio)
EU/1/22/1661/025 10 tablečių (aliuminio/aliuminio)
EU/1/22/1661/026 28 tabletės (aliuminio/aliuminio)
EU/1/22/1661/027 30 tablečių (aliuminio/aliuminio)
EU/1/22/1661/028 56 tabletės (aliuminio/aliuminio)
EU/1/22/1661/029 84 tabletės (aliuminio/aliuminio)
EU/1/22/1661/030 168 tabletės (aliuminio/aliuminio)
EU/1/22/1661/031 196 tabletės (aliuminio/aliuminio)
EU/1/22/1661/032 200 tablečių (aliuminio/aliuminio)

13. SERIJOS NUMERIS <, DONACIJA IR PREPARATO KODAI >

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA JUOSTELIŲ

PVC/PE/PVDC-aluminio LIZDINĖS PLOKŠTELĖS
Aliuminio-aluminio LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg tabletės
sitagliptinum/metformini hydrochloridum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMI LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės
sitagliptinas / metformino hidrochloridas
(*sitagliptinum / metformini hydrochloridum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškia šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord
3. Kaip vartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord ir kam jis vartojamas

Šio vaisto sudėtyje yra du skirtingi vaistai, vadinami sitagliptinu ir metforminu.

- Sitagliptinas priklauso vaistų, vadinamų DPP-4 inhibitoriais (dipeptidilpeptidazės-4 inhibitoriais), klasei.
- Metforminas priklauso vaistų, vadinamų biguanidais, klasei.

Veikdami kartu, jie kontroliuoja cukraus kiekį kraujyje suaugusiems ligoniams, sergantiems diabeto forma, vadinama 2 tipo cukriniu diabetu. Šis vaistas padeda padidinti insulino kiekį, gaminamą po valgio, ir sumažina paties organizmo gaminamo cukraus kiekį.

Kartu su dieta ir fiziniais pratimais šis vaistas padeda sumažinti cukraus kiekį Jūsų kraujyje. Šis vaistas gali būti vartojamas vienas arba kartu su tam tikru kitu vaistu nuo cukrinio diabeto (insuliniu, sulfonilurėjos dariniais ar glitazonais).

Kas yra 2 tipo cukrinis diabetas?

2 tipo cukrinis diabetas yra būklė, kai Jūsų organizmas gamina nepakankamai insulino, o tas insulinas, kurį Jūsų organizmas pagamina, neveikia taip gerai, kaip turėtų veikti. Be to, Jūsų organizmas gamina per daug cukraus. Kai taip atsitinka, kraujyje jo (t. y. gliukozės) padaugėja. Tai gali lemti sunkius sveikatos sutrikimus, tarp jų širdies ligas, inkstų ligas, aklumą ar galūnių amputaciją (nupjovimą).

2. Kas žinotina prieš vartojant Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartoti negalima

- jeigu yra alergija sitagliptinui arba metforminui, arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra labai susilpnėjusi inkstų funkcija;
- jeigu sergate nekontroliuojamu diabetu ir yra, pvz., sunki hiperglikemija (didelis gliukozės kiekis kraujyje), pasireiškia pykinimas, vėmimas, viduriavimas, greitas svorio kritimas, pieno rūgšties acidozė (žr. „Pieno rūgšties acidozės rizika“ toliau) arba ketoacidozė. Ketoacidozė yra

būklė, kai kraujyje kaupiasi medžiagos, vadinamos „ketoniniais kūnais“, ji gali sukelti diabetinę prekomą. Simptomai gali būti pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, mieguistumas arba neįprastas vaisių kvapas iš burnos;

- jeigu yra sunki infekcija arba skysčio trūkumas organizme;
- jeigu numatoma atlikti rentgenologinį tyrimą, kurio metu Jums bus suleista dažo. Jums reikės nutraukti šio vaisto vartojimą rentgenologinio tyrimo metu ir 2 ar daugiau dienų po jo, kiek nurodys gydytojas, remdamasis Jūsų inkstų funkcija;
- jeigu neseniai patyrėte širdies priepuolį arba turėjote sunkių kraujotakos sutrikimų, tokių kaip šokas arba apsunkintas kvėpavimas;
- jeigu kepenų funkcija sutrikusi;
- jeigu nesaikingai vartojate alkoholio (arba kiekvieną dieną arba tik retkarčiais);
- jeigu maitinate krūtimi.

Jei bet kuris iš išvardytų punktų Jums tinka, šio vaisto nevertokite ir pasitarkite su gydytoju apie kitus Jūsų diabeto gydymo būdus. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Buvo pastebėta, kad kai kurie šį vaistą vartoję pacientai susirgo kasos uždegimu (pankreatitu) (ž. 4 skyrių).

Jeigu Jums netikėtai ant odos susidaro pūslių, tai gali būti pūsline pemfigoidu vadinamos būklės požymis. Gydytojas gali Jums nurodyti nutraukti šio vaisto vartojimą.

Pieno rūgšties acidozės rizika

Šis vaistas gali sukelti labai retą, bet labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze, ypač jei Jūsų inkstai neveikia tinkamai. Pieno rūgšties acidozės pasireiškimo rizika padidėja ir esant nekontroliuojamam diabetui, sunkioms infekcijoms, ilgalaikiam badavimui arba piktnaudžiavimui alkoholiu, dehidratacijai (žr. kitą informaciją toliau), kepenų funkcijos sutrikimams ir bet kurioms sveikatos būklėms, kai sumažėja organizmo dalies aprūpinimas deguonimi (pvz., ūminei sunkiai širdies ligai).

Jeigu Jums tinka bent vienas iš pirmiau nurodytų punktų, kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

Trumpam nustokite vartoti šį vaistą, jeigu Jums yra būklė, kuri gali būti susijusi su dehidratacija (reikšmingu organizmo skysčių netekimu), pvz., sunkus vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, karščio poveikis arba mažesnis nei įprastai skysčių suvartojimas. Kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

Nustokite vartoti šį vaistą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireiškė pieno rūgšties acidozės simptomų, nes ši būklė gali sukelti komą.

Pieno rūgšties acidozės simptomai gali būti:

- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- raumenų mėšlungis;
- bendras prastos savijautos pojūtis su dideliu nuovargiu;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- sumažėjusi kūno temperatūra ir retas širdies plakimas.

Pieno rūgšties acidozė yra rimtas sutrikimas, kuris turi būti gydomas ligoninėje.

Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku:

- jeigu sergate ar sirgote kasos liga (pavyzdžiui, pankreatitu);
- jeigu Jums yra arba buvo tulžies akmenys, priklausomybė nuo alkoholio ar labai daug trigliceridų (tam tikros rūšies riebalų) kraujyje. Šie susirgimai gali padidinti tikimybę susirgti pankreatitu (žr. 4 skyrių);
- jeigu sergate 1 tipo cukriniu diabetu. Kartais jis vadinamas nuo insulino priklausomu cukriniu diabetu;

- jeigu yra arba buvo padidėjusio jautrumo reakcija sitagliptinui, metforminui arba šiam vaistui (žr. 4 skyrių);
- jeigu vartojate sulfonilurėjos darinio arba insulino, vaistų cukriniam diabetui gydyti, kartu su šiuo vaistu, dėl ko gali per daug sumažėti cukraus kiekis kraujyje (pasireikšti hipoglikemija); gydytojas gali sumažinti vartojamo sulfonilurėjos darinio arba insulino dozę.

Jeigu Jums reikia atlikti didelę operaciją, turite nustoti vartoti šį vaistą procedūros metu ir kurią laiką po procedūros. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti šį vaistą.

Jeigu nesate tikri, ar kuris iš išvardytų punktų tinka Jums, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Jeigu esate senyvo amžiaus ir (arba) Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydymo šiuo vaistu metu gydytojas tikrins Jūsų inkstų funkciją mažiausiai kartą per metus arba dažniau.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams šio vaisto vartoti negalima. Jis nėra veiksmingas vaikams ir paaugliams nuo 10 iki 17 metų. Ar jaunesniems kaip 10 metų vaikams vaistą vartoti būtų saugu ir veiksminga, nėra žinoma.

Kiti vaistai ir Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Jeigu Jums reikia į kraują suleisti kontrastinės medžiagos, kurios sudėtyje yra jodo, pvz., atliekant rentgeno arba skenavimo tyrimą, prieš leidžiant arba leidimo metu turite nustoti vartoti šį vaistą. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti šį vaistą.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jums gali reikėti dažniau tirti gliukozės kiekį kraujyje ir inkstų funkciją arba gydytojui gali reikėti koreguoti šio vaisto dozę. Ypač svarbu paminėti:

- uždegiminėms ligoms, tokioms kaip bronchų astma ar artritas, gydyti vartojamus (geriamuosius, įkvepiamuosius ar leidžiamuosius) vaistus (kortikosteroidai);
- vaistus, kurie skatina šlapimo gamybą (diuretikai);
- vaistus, vartojamus skausmui ir uždegimui gydyti (NVNU ir COX-2 inhibitoriai, pvz., ibuprofenas ir celekoksibas);
- tam tikrus vaistus padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai);
- specifinius vaistus bronchų astmos gydymui (beta simpatomimetikai);
- vaistus, kurių sudėtyje yra alkoholio;
- kai kuriuos skrandžio ligoms gydyti vartojamus vaistus, tokius kaip cimetidinas;
- ranolaziną, krūtinės anginai gydyti vartojamą vaistą;
- dolutegravirą, ŽIV infekcijai gydyti vartojamą vaistą;
- vandetanibą, tam tikram skydliaukės vėžiui (meduliniam skydliaukės vėžiui) gydyti vartojamą vaistą;
- digoksiną (nereguliariam širdies plakimui ir kitiems širdies veiklos sutrikimams gydyti). Kol vartosite šį vaistą, gali reikėti tikrinti digoksino koncentraciją Jūsų kraujyje.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartojimas su alkoholiu

Vartodami šį vaistą venkite piktnaudžiauti alkoholiu, nes tai gali padidinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nėštumo ar žindymo metu šio vaisto vartoti negalima. Žr. 2 skyrių „Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartoti negalima“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto sitagliptino vartojantiems pacientams buvo pastebėtas galvos svaigimas ir mieguistumas, kurie gali paveikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Šį vaistą vartojant kartu su vaistais, vadinamais sulfonilurėjos dariniais, arba kartu su insulinu gali pasireikšti hipoglikemija, kuri gali pakenkti gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus arba dirbti, kai nėra saugios atramos kojoms.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Vieną tabletę išgerkite:
 - du kartus per parą;
 - valgio metu, kad sumažėtų skrandžio sutrikimo pavojus.
- Gydytojui gali tekti dozę padidinti, kad būtų galima kontroliuoti cukraus kiekį kraujyje.
- Jeigu Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydytojas gali skirti mažesnę dozę.

Gydymo šiuo vaistu metu turite ir toliau laikytis dietos, kurią Jums rekomendavo gydytojas, ir pasirūpinti, kad suvartojamų angliavandenių kiekis per parą būtų tolygiai paskirstytas.

Šis vaistas vienas pernelyg daug cukraus kiekį kraujyje sumažinti (sukelti hipoglikemijos) neturėtų. Šį vaistą vartojant kartu su sulfonilurėjos dariniu arba kartu su insulinu, cukraus kiekis kraujyje gali sumažėti per daug, todėl gydytojas gali sumažinti vartojamo sulfonilurėjos darinio arba insulino dozę.

Ką daryti pavartojus per didelę Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord dozę

Jeigu išgėrėte didesnę šio vaisto dozę, nei gydytojo skirta, nedelsdami susisieki su savo gydytoju. Pasireiškus pieno rūgšties acidozės simptomams, tokiems kaip šaltkrėtis ar bloga savijauta, sunkus pykinimas ar vėmimas, skrandžio skausmas, nepaaiškinamas kūno masės kritimas, mėšlungis ar greitas kvėpavimas, nedelsdami vykite į ligoninę (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Pamiršus pavartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Jei pamiršote išgerti vaisto dozę, gerkite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite. Jei neprisiminėte iki tol, kol bus atėjęs kitos dozės vartojimo laikas, pamirštą dozę praleiskite, o kitas dozes gerkite įprastiniu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Vartokite šį vaistą tiek laiko, kiek skyrė Jūsų gydytojas, nes tai padės toliau reguliuoti cukraus kiekį kraujyje. Nenustokite vartoję šio vaisto prieš tai nepasitarę su savo gydytoju. Nustojus vartoti šį vaistą, Jūsų kraujyje cukraus gali vėl padaugėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pastebėję bet kurį iš toliau išvardytų sunkių šalutinių poveikių šio vaisto NEBEVARTOKITE bei nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją:

- stiprus nepraeinantis pilvo skausmas (skrandžio srityje), kuris gali plisti į nugarą, lydimas pykinimo ar vėmimo arba be to, nes tai galėtų būti kasos uždegimo (pankreatito) požymiai.
- Šis vaistas gali sukelti labai retą (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 vartotojų), tačiau labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze (žr. skyrių „Išspėjimai ir atsargumo priemonės“). Tokiu atveju turite **nustoti vartoti šį vaistą ir nedelsdami kreiptis į gydytoją arba artimiausią ligoninę**, nes pieno rūgšties acidozė gali sukelti komą.

Jeigu Jums pasireiškė sunki alerginė reakcija (dažnis nežinomas), įskaitant išbėrimą, dilgėlinę, pūsleles ant odos arba odos lupimąsi bei veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimą, galintį pasunkinti kvėpavimą ar rijimą, tuomet šio vaisto nebevertokite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali Jums paskirti vaistų alerginei reakcijai gydyti ir kitų vaistų nuo cukrinio diabeto.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems metforminą vartojusiems ligoniams, pradėjus vartoti sitagliptino

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių): mažas cukraus kiekis kraujyje, pykinimas, vidurių pūtimas, vėmimas.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių): skrandžio skausmas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, mieguistumas.

Kai kuriems pacientams, sitagliptino pradėjusiems vartoti kartu su metforminu, atsirado viduriavimas, pykinimas, vidurių pūtimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio skausmas ar vėmimas (dažni sutrikimai).

Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems ligoniams, šį vaistą vartojusiems kartu su sulfonilurėjos dariniu, tokiu kaip glimepiridas

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių): mažas cukraus kiekis kraujyje.

Dažnas: vidurių užkietėjimas.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems ligoniams, šį vaistą vartojusiems kartu su pioglitazonu

Dažnas: rankų arba kojų patinimas.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems ligoniams, šį vaistą vartojusiems kartu su insulinu

Labai dažnas: mažas cukraus kiekis kraujyje.

Nedažnas: burnos džiūvimas, galvos skausmas.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems ligoniams, klinikinių tyrimų metu vartojusiems tik sitagliptiną (vieną iš šio vaisto vaistinių medžiagų), arba po vaisto registracijos vartojusiems šį vaistą ar sitagliptiną vieną ar kartu su kitais vaistais nuo diabeto:

Dažnas: mažas cukraus kiekis kraujyje, galvos skausmas, viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga, užsikimšusi arba varvanti nosis ir kartu gerklės skausmas, osteoartritas, rankos ar kojos skausmas.

Nedažnas: galvos svaigimas, vidurių užkietėjimas, niežulys.

Retas: sumažėjęs trombocitų skaičius.

Dažnis nežinomas: inkstų funkcijos sutrikimai (kartais prireikė dializės), vėmimas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, nugaros skausmas, intersticinė plaučių liga, pūslinis pemfigoidas (tam tikro tipo pūslių susidarymas ant odos).

Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems ligoniams, vartojusiems vien metformino

Labai dažnas: pykinimas, vėmimas, viduriavimas, skrandžio skausmas ir apetito sumažėjimas. Šie simptomai gali atsirasti pradėjus vartoti metformino ir vėliau paprastai išnyksta.

Dažnas: metalo skonis burnoje.

Labai retas: sumažėjęs vitamino B12 kiekis, hepatitas (kepenų sutrikimas), dilgėlinė, odos paraudimas (išbėrimas) arba niežulys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V**

priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra sitagliptinas ir metforminas.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

- Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra sitagliptino hidrochlorido monohidrato kiekis, atitinkantis 50 mg sitagliptino ir 850 mg metformino hidrochlorido.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

- Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra sitagliptino hidrochlorido monohidrato kiekis, atitinkantis 50 mg sitagliptino ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.
- Pagalbinės medžiagos: tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė (E460), kalcio-vandenilio fosfatas, kroskarmeliozės natrio druska (E468), magnio stearatas (E470b), povidonas, natrio laurilsulfatas. Tabletės plėvelė: polivinilo alkoholis, makrogolis, talkas (E553b), titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172) ir juodasis geležies oksidas (E172) (tik 50/1 000 mg). Žr. 2 skyrių „Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord yra natrio“.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Rausvos spalvos, kapsulės formos plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „SM2“, o kita pusė lygi. Matmenys: 20x10 mm.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

Raudonos spalvos, kapsulės formos plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „SM3“, o kita pusė lygi. Matmenys: 21x10 mm.

PVC/PE/PVDC-aliuminio lizdinės plokštelės ir aliuminio-aliuminio lizdinės plokštelės. Pakuotėje yra 10, 28, 30, 56, 84, 168, 196, 200 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,

Ispanija

Gamintojas

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Lenkija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.