

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmdoboz
Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmdoboz

50 mg szitagliptint (szitagliptin-hidroklorid-monohidrát formájában) és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmdobozként.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg filmdoboz

50 mg szitagliptint (szitagliptin-hidroklorid-monohidrát formájában) és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmdobozként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz (tabletták).

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmdoboz

Kapszula alakú, rózsaszínű filmdoboz, az egyik oldalán „SM2” jelöléssel, a másik oldalán jelölés nélkül. Mérete: 20×10 mm.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg filmdoboz

Kapszula alakú, vörös színű filmdoboz, az egyik oldalán „SM3” jelöléssel, a másik oldalán jelölés nélkül. Mérete: hossza: 21×10 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek részére:

Diéta és testmozgás mellett kiegészítő terápiaként olyan betegek glykaemiás kontrolljának a javítására javallott, ahol a kontroll a metformin maximális tolerálható dózisa mellett sem megfelelő, vagy akiket már a szitagliptin és metformin kombinációjával kezelnek.

Diéta és a testmozgás mellett kiegészítő terápiaként szulfonilureával kombinációban alkalmazva (azaz hármas kombinációs terápia keretein belül) javallott olyan betegek számára, akik glykaemiás kontrollja a metformin és szulfonilurea maximális tolerálható dózisa mellett nem megfelelő.

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

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A szitagliptin/metformin-hidrokloriddal végzett antihyperglykaemiás terápia dózisát egyénileg kell megállapítani a beteg mindenkori gyógyszerkezeltése, annak hatásossága és tolerálhatósága függvényében akképpen, hogy a szitagliptin maximális ajánlott napi 100 mg-os dózisát ne lépjk túl.

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

Metformin-monoterápia maximális tolerálható dózisa mellett nem megfelelő glykaemiás kontrollal rendelkező betegek

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

A szitagliptint és metformint együtt szedő betegek átállítása

A szitagliptint és metformint együtt szedő betegek esetében a szitagliptin/metformin-hidrokloridot a már szedett szitagliptin és metformin dózisának megfelelő dózisban kell alkalmazni.

Metformin és szulfonilurea maximális tolerálható dózisának kettős kombinációja mellett nem megfelelő glykaemiás kontrollal rendelkező betegek

A dózisnak napi kétszer 50 mg szitagliptint (teljes napi dózis 100 mg) és olyan dózisú metformint kell tartalmaznia, amely hasonló a beteg által szedett dózishoz. Szitagliptin/metformin-hidroklorid és szulfonilurea kombinációjának alkalmazása esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében a szulfonilurea kisebb dózisára lehet szükség (lásd 4.4 pont).

Metformin és egy PPAR γ -agonista maximális tolerálható dózisának kettős kombinációja mellett nem megfelelően kontrollált vércukorszintű betegek

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

Kettős kombinációs terápiában szereplő inzulin és maximális tolerálható dózisban alkalmazott metformin mellett nem megfelelően kontrollált vércukorszintű betegek

A dózisnak napi kétszer 50 mg szitagliptint kell biztosítani (100 mg teljes napi dózis) és a metforminból hasonló dózist ahhoz, amit a beteg már kap. Amennyiben a szitagliptin/metformin-hidroklorid inzulinnal kombinációban kerül alkalmazásra, a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében az inzulinból csökkentett dózisra lehet szükség (lásd 4.4 pont).

A metformin különböző dózisainak biztosításához a szitagliptin/metformin-hidroklorid 50 mg szitagliptin és 850 mg metformin-hidroklorid vagy 1000 mg metformin-hidroklorid hatáserőségeken kerül forgalomba.

Minden betegnek folytatnia kell az ajánlott diétát, amely egyenletes napi szénhidrátbevittet biztosít.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

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

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

Amennyiben nem áll rendelkezésre a szitagliptin/metformin-hidroklorid megfelelő hatáserősségű formája, a fix dózisú kombináció helyett az egyes monokomponenseket kell alkalmazni.

GFR ml/perc	Metformin	Szitagliptin
60–89	A maximális napi dózis 3000 mg. A vesekárosodáshoz mérten megfontolandó a dózis csökkentése.	A maximális napi dózis 100 mg.
45–59	A maximális napi dózis 2000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális dózis fele.	A maximális napi dózis 100 mg.
30–44	A maximális napi dózis 1000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális dózis fele.	A maximális napi dózis 50 mg.
< 30	A metformin ellenjavallt.	A maximális napi dózis 25 mg.

Májkárosodás

A szitagliptin/metformin-hidrokloridot májkárosodásban szenvedő betegeknél tilos alkalmazni (lásd 5.2 pont).

Idősek

Mivel a metformin és a szitagliptin a vesén keresztül választódik ki, a szitagliptin/metformin-hidrokloridot az életkor előrehaladtával körültekintően kell alkalmazni. A vesefunkció monitorozása a főként idősek körében előforduló és metforminnal összefüggésbe hozható laktacidózis megelőzése érdekében szükséges (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord az elégtelen hatásosságra való tekintettel 10-18 éves gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található. A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord-ot nem vizsgálták 10 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Az alkalmazás módja

Orális alkalmazásra.

A metforminnal összefüggő gastrointestinalis mellékhatások csökkentése érdekében a szitagliptin/metformin-hidrokloridot naponta kétszer, étkezés közben kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A szitagliptin/metformin-hidroklorid ellenjavallt a következők fennállása esetén:

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

- közelmúltban lezajlott myocardialis infarctus,
- sokk;
- májkárosodás;
- akut alkoholos intoxikáció, alkoholizmus;
- szoptatás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

A szitagliptin/metformin-hidroklorid nem alkalmazható 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében és tilos diabeteses ketoacidózis kezelésére alkalmazni.

Akut pancreatitis

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

Laktacidózis

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

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

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

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

Mitokondriális betegségben ismertén vagy feltételezetten szenvedő betegek:

A metformin alkalmazása nem ajánlott mitokondriális betegségben – ilyen például a laktacidózissal és stroke-szerű epizódokkal járó mitokondriális encephalopathia (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes, MELAS) szindróma és az anyai ágon öröklődő diabetes és sükettség (Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD) – ismertén szenvedő betegeknél, mivel a laktacidózis exacerbációját és a neurológiai szövődmények kockázatát jelentenek – mindkettő a betegség súlyosbodásához vezethet.

Ha a metformin bevitelét követően MELAS szindrómára vagy MIDD-re utaló jelek és tünetek alakulnak ki, a metformin adagolását azonnal fel kell függeszteni, és mihamarabb diagnosztikus vizsgálatokat kell elvégezni.

Veseműködés

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

Hypoglykaemia

A szitagliptin/metformin-hidrokloridot szulfonilureával vagy inzulinnal kombinációban szedő betegek ki vannak téve a hypoglykaemia kockázatának, ezért szükségessé válhat náluk a szulfonilurea vagy inzulin dózisének csökkentése.

Túlérzékenységi reakciók

Szitagliptinnel kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően súlyos túlérzékenységi reakciókat jelentettek. E reakciók közé tartoznak az anafilaxia, angioödéma és exfoliatív bőrelváltozások, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát. E reakciók a szitagliptin-kezelés megkezdését követő első 3 hónapon belül – egyes jelentések szerint az első dózist követően – alakultak ki. Amennyiben túlérzékenységi reakció gyanúja merül fel, a szitagliptin/metformin-hidroklorid szedését abba kell hagyni, meg kell állapítani a reakció egyéb lehetséges okait, és a diabetes kezelésének más módját kell alkalmazni (lásd 4.8 pont).

Bullosus pemphigoid

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

Sebészeti beavatkozások

A szitagliptin/metformin-hidroklorid adását az általános, spinális vagy epidurális anesztéziával járó műtét idejére fel kell függeszteni.

A készítmény leghamarabb 48 órával a műtét, illetve az orális táplálásra való visszatérés után adható újra, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult.

Jódtartalmú kontrasztanyagok alkalmazása

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

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

Azon szitagliptin/metformin-hidrokloridot szedő, előzőleg jól kontrollált 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeket, akiknél laboratóriumi rendellenességek vagy klinikai megbetegedés (főként tisztázatlan eredetű vagy nehezen azonosítható betegség) lépnek fel, azonnal ki kell vizsgálni a ketoacidózis vagy laktacidózis fennállásának megállapítása céljából. A kivizsgálásnak ki kell terjednie a szérum-elektrolitok és ketonok, a vércukorszint, valamint szükség esetén a vér pH, laktát,

piruvát és metformin szintjének megállapítására. Az acidózis bármilyen formájának fellépése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni és meg kell tenni a megfelelő óvintézkedéseket.

B₁₂-vitamin-hiány

A metformin csökkentheti a B₁₂-vitamin szérumszintjét. A metformin adagjának, illetve a kezelés időtartamának növelésével és/vagy olyan betegeknél, akiknél B₁₂-vitamin-hiányt okozó ismert kockázati tényezők állnak fenn, megemelkedik az alacsony B₁₂-vitamin-szint kockázata. B₁₂-vitamin-hiány gyanúja (pl. anaemia vagy neuropathia) esetén a B₁₂-vitamin szérumszintet monitorozni kell. Azon betegeknél, akiknél a B₁₂-vitamin-hiány kockázati tényezői állnak fenn, szükség lehet a B₁₂-vitamin szintjének rendszeres ellenőrzésére. A B₁₂-vitamin-szint időszakos monitorozása szükséges lehet a B₁₂-vitamin-hiányt okozó kockázati tényezők fennállása mellett. A metformin-terápiát addig kell folytatni, amíg a beteg azt tolerálja, és nem áll fenn kontraindikáció, valamint a beteg a hatályos klinikai irányelvek alapján előírt B₁₂-vitamin-pótló kezelésben részesül.

Nátrium

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Szitagliptin (napi kétszer 50 mg) és a metformin (napi kétszer 1000 mg) ismételt dózisának együttes alkalmazása 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél sem a szitagliptin, sem a metformin farmakokinetikáját nem változtatta meg jelentős mértékben.

A szitagliptin/metformin-hidrokloriddal farmakokinetikai gyógyszer-interakciós vizsgálatokat nem végeztek, azonban különálló hatóanyagaival, a szitagliptinnel és metforminnal folytattak ilyen jellegű vizsgálatokat.

Együttadása nem ajánlott

Alkohol

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

Jódtartalmú kontrasztanyagok

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

Elővigyázatossággal adható kombinációk

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

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

A szisztémásan és helyileg alkalmazott glükokortikoidok, a béta-2-agonisták és a vízhajtók intrinsic

hyperglykaemiás aktivitással rendelkeznek. A betegeket tájékoztatni kell erről, és vércukorszintjüket gyakrabban kell monitorozni, főként az ilyen gyógyszerekkel történő kezelés kezdeti szakaszában. Szükség esetén az antihyperglykaemiás gyógyszer dózisát az egyéb gyógyszerrel történő kezelés során vagy annak abbahagyása esetén módosítani kell.

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

Más gyógyszerek hatása a szitagliptinre

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

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

Az *in vitro* transzportvizsgálatok azt mutatták, hogy a szitagliptin a p-glikoprotein és az organikus aniontranszporter-3 (OAT3) szubsztátja. A szitagliptin OAT3-mediált transzportját a probenecid *in vitro* gátolta, noha a klinikailag jelentős kölcsönhatások kockázata alacsonynak bizonyult. Az OAT3-inhibitorok együttes alkalmazását *in vivo* nem értékelték.

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

A szitagliptin más készítményekre gyakorolt hatásai

Digoxin: A szitagliptin csekély mértékben befolyásolta a plazma digoxin-koncentrációt. Napi 0,25 mg digoxin és 100 mg szitagliptin 10 napon át történő együttes alkalmazása a digoxin plazma AUC szintjét átlagosan 11%-kal, míg a plazma C_{max} szintjét átlagosan 18%-kal emelte meg. Nincs szükség a digoxin dózismódosítására. A digoxin-toxicitás kockázatának kitett betegeket azonban monitorozni kell, amennyiben a szitagliptin és a digoxin együttes alkalmazására kerül sor.

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A szitagliptin terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű információ. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak nagy dózisok

alkalmazása mellett (lásd 5.3 pont).

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

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord-ot nem szabad alkalmazni terhesség alatt. Ha a beteg teherbe kíván esni, vagy teherbe esik, a kezelést abba kell hagyni és a betegnél minél előbb meg kell kezdeni az inzulin-kezelést.

Szoptatás

A gyógyszer hatóanyagainak kombinációjával laktáló állatokkal nem végeztek vizsgálatokat. A különálló hatóanyagokkal végzett vizsgálatokban mind a szitagliptin, mind a metformin kiválasztódott a laktáló patkányok tejébe. A metformin kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. Nem ismert, hogy a szitagliptin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord alkalmazása ezért tilos szoptató nőknél (lásd 4.3 pont).

Termékenység

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

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

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni azonban, hogy szitagliptin szedése mellett beszámoltak szédülésről és álmoságról.

Továbbá, szitagliptin/metformin-hidroklorid és egy szulfonilurea vagy inzulin együttes alkalmazásakor a betegek figyelmét fel kell hívni a hypoglykaemia kockázatára.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Szitagliptin és metformin

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

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

Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
thrombocytopenia	Ritka
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
túlérzékenységi reakciók, beleértve az anaphylaxiás reakciókat is ^{*,†}	Gyakoriság nem ismert
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
hypoglykaemia [†]	Gyakori
B ₁₂ -vitamin-szint csökkenése/B ₁₂ -vitamin-hiány [†]	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
aluszékonyosság	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
intersticiális tüdőbetegség [*]	Gyakoriság nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
hasmenés	Nem gyakori
hányinger	Gyakori
puffadás	Gyakori
székrekedés	Nem gyakori
has felső részén jelentkező fájdalom	Nem gyakori
hányás	Gyakori
acut pancreatitis ^{*,†,‡}	Gyakoriság nem ismert
fatális és nem fatális kimenetelű haemorrhagiás és nekrotizáló pancreatitis ^{*,†}	Gyakoriság nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
pruritus [*]	Nem gyakori
angiooedema ^{*,†}	Gyakoriság nem ismert
kiütés ^{*,†}	Gyakoriság nem ismert
urticaria ^{*,†}	Gyakoriság nem ismert
cutan vasculitis ^{*,†}	Gyakoriság nem ismert
exfoliatív bőrelváltozások, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát is ^{*,†}	Gyakoriság nem ismert
bullosus pemphigoid [*]	Gyakoriság nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
arthralgia [*]	Gyakoriság nem ismert
myalgia [*]	Gyakoriság nem ismert
végtagfájdalom [*]	Gyakoriság nem ismert
hátfájás	Gyakoriság nem ismert
arthropathia [*]	Gyakoriság nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
vesekárosodás [*]	Gyakoriság nem ismert
akut veseelégtelenség [*]	Gyakoriság nem ismert

* A mellékhatásokat a forgalomba hozatali követő felügyelet során azonosították.

[†] Lásd 4.4 pont.

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

A kiválasztott mellékhatások leírása

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

Szitagliptin

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

Ezeknél a betegeknél a gyógyszerrel összefüggő, ok-okozati viszony feltüntetése nélkül jelentett mellékhatások legalább 5%-ában szerepel a felső légúti fertőzés és a nasopharyngitis. Továbbá, „nem gyakori” besorolással osteoarthritis és végtagfájdalmat jelentettek (a szitagliptinnel kezelt csoportban a kontrollcsoportéhoz képest 0,5%-kal gyakrabban).

Metformin

Emésztőrendszeri tüneteket jelentettek nagyon gyakori előfordulással a metforminnal végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő felügyelet során. Az emésztőrendszeri tünetek, mint pl. a hányinger, hányás, hasmenés, hasfájás és étvágycsökkenés leggyakrabban a terápia megkezdésekor jelentkeznek, és a legtöbb esetben maguktól elmúlnak. A metforminnal összefüggő további mellékhatások közé tartozik a fémes íz érzete (gyakori); laktacidózis, májfunkciós rendellenességek, hepatitis, csalánkiütés, erythema és pruritus (nagyon ritka). A gyakorisági kategóriák az EU területén a metforminról elérhető alkalmazási előírásokban szereplő információkon alapulnak.

Gyermekek és serdülők

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

TECOS cardiovascularis biztonságossági vizsgálat

A szitagliptin mellett megfigyelt cardiovascularis végpontokat értékelő vizsgálatban (TECOS – Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) 7332, napi 100 mg (vagy ≥ 30 és < 50 ml/perc/1,73 m² értékű kiindulási eGFR esetén napi 50 mg) szitagliptinnel kezelt, valamint 7339, placebóval kezelt beteg vett részt a beválasztás szerinti populációban. Mindkét kezelést a HbA_{1c} és CV kockázati tényezőkre vonatkozó regionális standardokat célzó általános kezelés mellett alkalmazták. A szitagliptint kapó betegeknél fellépő, súlyos nemkívánatos események összesített előfordulási aránya hasonló volt a placebót kapóknál megfigyelthez.

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túladagolás

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

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

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek glykaemiás kontrolljának javítására szolgáló antihyperglykaemiás gyógyszer, a dipeptidil-peptidáz-4- (DPP-4) gátlók csoportjába tartozó szitagliptin és a biguanidok osztályába sorolható metformin-hidroklorid kombinációja.

Szitagliptin

Hatásmechanizmus

A szitagliptin egy orálisan aktív, hatékony és igen szelektív dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) enzim gátló, amelyet a 2-es típusú diabetes kezelésére alkalmaznak. A DPP-4-gátlók az inkretinszint-növelők osztályába tartoznak. A DPP-4 enzim gátlásával a szitagliptin emeli a két ismert aktív inkretin hormon, a glukagon-szerű peptid 1 (glucagon-like peptide-1 GLP-1) és a glukózdependens inzulinotróp polipeptid (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP) szintjét. Az inkretinek a glukózhomeosztázis fiziológiai szabályozásában szerepet játszó endogén rendszer részei. Normál vagy emelkedett vércukor-koncentráció esetén a GLP-1 és a GIP fokozzák a pancreas béta-sejtjeiben az inzulin termelését és felszabadulását. A GLP-1 ezen kívül csökkenti a pancreas alfa-sejtjeinek glukagonkiválasztását, mely a máj glukóztermelésének visszaeséséhez vezet. Alacsony vércukorszint esetén nem stimulálja az inzulinfelszabadulást és nem szupprimálja a glukagonelválasztást. A szitagliptin a DPP-4 enzim hatékony és igen szelektív inhibitora, és terápiás koncentrációban nem gátolja a nagyon hasonló DPP-8 és DPP-9 enzimeket. A szitagliptin és a GLP-1 analógok, az inzulin, a szulfonilureák vagy meglitinidek, biguanidok, peroxiszóma proliferátor-aktivált-receptor-gamma-(PPAR γ) agonisták, alfa-glükozidáz gátlók és amilin analógok kémiai szerkezete és farmakológiai hatásmechanizmusa eltér egymástól.

Egy egészséges résztvevőkkel folytatott, kétnapos vizsgálat során, az önmagában adagolt szitagliptin növelte az aktív GLP-1-koncentrációkat, míg az önmagában adagolt metformin hasonló mértékben növelte mind a teljes, mind pedig az aktív GLP-1-koncentrációkat. A szitagliptin metforminnal történő

együttes adása additív hatással volt az aktív GLP-1-koncentrációkra. Az aktív GIP-koncentrációkat a szitagliptin növelte, de a metformin nem.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

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

Vizsgálatok szitagliptin és metformin kombinációjával

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

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

Vizsgálatok szitagliptinhez adott metformin és szulfonilurea kombinációjával

Egy 24 hetes, placebokontrollos vizsgálat az (önmagában vagy metforminnal kombinációban alkalmazott) glimepiridhez hozzáadott (naponta egyszer 100 mg) szitagliptin hatásosságát és biztonságosságát értékelte. A szitagliptin hozzáadása a glimepiridhez és metforminhoz szignifikáns glykaemiás javulást eredményezett. A szitagliptinnel kezelt betegek testtömege kissé emelkedett (+1,1 kg) a placebóval kezelt betegekéhez képest.

Vizsgálatok a szitagliptinhez adott metformin és egy PPAR γ -agonista kombinációjával

Egy 26 hetes, placebokontrollos vizsgálat a pioglitazon és metformin kombinációjához adott (napi egyszer 100 mg) szitagliptin hatásosságát és biztonságosságát értékelte. A pioglitazon és metformin kombinációjához adott szitagliptin a glykaemiás paraméterek jelentős javulását eredményezte. A kiindulási testtömegértékekben bekövetkező változás hasonló volt a szitagliptinnel kezelt betegek és a placebót kapó betegek esetében. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága szintén hasonló volt a szitagliptinnel kezelt betegek és a placebót kapó betegek esetében.

Vizsgálatok a metformin és inzulin kombinációjához adott szitagliptinnel

Egy 24 hetes, placebokontrollos vizsgálat a szitagliptin (100 mg naponta egyszer) hatásosságát és biztonságosságát értékelte inzulin mellett (legalább 10 hete állandó dózisban), plusz metforminnal (legalább 1500 mg) vagy anélkül. Az előkevert inzulint alkalmazó betegeknél az átlagos napi dózis 70,9 E volt. A nem előkevert (közepes/hosszú hatású) inzulint alkalmazó betegeknél az átlagos napi

dózis 44,3 E volt. A betegek 73%-a metformint is szedett, a róluk szóló adatokat a 2. táblázat foglalja össze. A szitagliptin hozzáadása az inzulin-kezeléshez a glykaemiás paraméterek szignifikáns javulását eredményezte. A testtömeg tekintetében egyik csoportban sem következett be jelentős változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest.

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

Vizsgálat	A kiindulási átlagos HbA _{1c} (%)	A kiindulási HbA _{1c} (%) értékekhez képest mutatkozó átlagos eltérés	A placebóra korrigált HbA _{1c} (%) értékek terén mutatkozó átlagos eltérés (95%-os CI)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő metformin-terápiához adva [§] (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8, -0,5)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő glimepirid + metformin-terápiához adva [§] (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1, -0,7)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő pioglitazon + metformin-terápiához adva [¶] (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0, -0,5)
Szitagliptin 100 mg (naponta egyszer) folyamatban lévő inzulin + metformin-terápiához adva [§] (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7, -0,4)
Kezdő terápia (naponta kétszer) [§] : szitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8, -1,3)
Kezdő terápia (naponta kétszer) [§] : szitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3, -1,8)

*A populáció minden beteget kezelést kapott (beválasztás szerinti analízis)

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

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

[§] A 24. héten mért HbA_{1c} (%)

[¶] A 26. héten mért HbA_{1c} (%)

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

Egy 52 hetes vizsgálatban, mely a hozzáadott napi egyszeri 100 mg szitagliptin vagy glipizid (egy szulfonilurea) hatásosságát és biztonságosságát vizsgálta a metformin-monoterápia mellett nem

kielégítő glykaemiás kontrollal rendelkező betegeknél, a szitagliptin hasonló volt a glipizidhez a HbA_{1c} csökkentése terén (az 52. héten mindkét csoportban $-0,7\%$ átlagos eltérés a vizsgálat elején mért hozzávetőleg $7,5\%$ HbA_{1c} -értékekhez képest). A komparátor csoportban a glipizid átlagos dózisa napi 10 mg volt, a vizsgálat alatt a betegek 40% -ának naponta $\leq 5\text{ mg}$ glipizid dózisa volt szüksége. A szitagliptin-csoportban azonban több beteg hagyta abba a kezelést a gyógyszer hatásosságának hiánya miatt, mint a glipizid-csoportban. A szitagliptinnel kezelt betegek testtömege a kiindulási állapothoz képest jelentős mértékű átlagos csökkenést ($-1,5\text{ kg}$) mutatott a glipiziddel kezelt betegek jelentős testtömeg-növekedésével ($+1,1\text{ kg}$) szemben. E vizsgálatban a proinzulin-inzulin arány, mely az inzulinszintézis és -felszabadulás hatásosságának markere, a szitagliptin-kezelés hatására javult, míg a glipizid-kezelés hatására romlott. A hypoglykaemiás esetek előfordulási aránya a szitagliptin-csoportban ($4,9\%$) jelentősen alacsonyabb volt, mint a glipizid-csoportban ($32,0\%$).

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

Metformin

Hatásmechanizmus

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

A metformin három úton fejtheti ki a hatását:

- csökkenti a máj glükóztermelését gátolva a glükoneogenezist és a glükogenolízist,
- az izomban enyhén növeli az inzulinérzékenységet, elősegítve a perifériás glükózfelvételt és -felhasználást,
- késlelteti a glükóz felszívódását.

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Embereknél, a vércukorszintet befolyásoló hatástól függetlenül, a metforminnak kedvező hatása van a lipidmetabolizmusra. Terápiás dózissal végzett kontrollos, közép- és hosszú távú klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a metformin csökkenti az összkoleszterin-, LDL-koleszterin- és trigliceridszinteket.

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

- bármilyen, diabetésszel összefüggő szövődmény abszolút rizikójának csökkenése volt megfigyelhető a metformin-csoportban ($29,8$ eset/ 1000 betegév), összevetve a csak diétát tartó

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

A TECOS egy randomizált vizsgálat volt, melynek beválasztás szerinti populációjában 14 671, $\geq 6,5 - 8,0\%$ közötti HbA_{1c} -értékkel rendelkező, igazolt CV betegségben szenvedő beteg vett részt, akik napi 100 mg (vagy ≥ 30 és < 50 ml/perc/ $1,73\text{ m}^2$ értékű kiindulási eGFR esetén napi 50 mg) szitagliptint (7332) vagy placebót (7339) kaptak a HbA_{1c} és CV kockázati tényezőkre vonatkozó regionális standardokat célzó általános kezelés mellé. A < 30 ml/perc/ $1,73\text{ m}^2$ eGFR-értékű betegek nem voltak bevonhatóak a vizsgálatba. A vizsgálati populációba 2004, ≥ 75 éves beteg és 3324, vesekárosodásban szenvedő beteg (eGFR < 60 ml/perc/ $1,73\text{ m}^2$) tartozott.

A HbA_{1c} -re vonatkozóan a vizsgálat folyamán a szitagliptin- és placebo-csoportok közötti becsült átlagos összkülönbség (standard deviáció) 0,29% (0,01), 95%-os CI (-0,32, -0,27); $p < 0,001$ volt.

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

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

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

	Szitagliptin 100 mg		Placebo		Kockázati arány (95%-os CI)	p-érték†
	N (%)	100 beteg évre vonatkozó előfordulási arány*	N (%)	100 beteg évre vonatkozó előfordulási arány*		
A beválasztás szerinti populáció elemzése						
A betegek száma	7332		7339		0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Elsődleges összetett végpont (Cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, nem halálos kimenetelű stroke, illetve instabil angina miatti hospitalizáció)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		

Másodlagos összetett végpont (Cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus vagy nem halálos kimenetelű stroke)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Másodlagos végpont						
Cardiovascularis halálozás	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Összes myocardialis infarctus (halálos és nem halálos)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Összes stroke (halálos és nem halálos)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Instabil angina miatti hospitalizáció	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,99 (0,70–1,16)	0,419
Összhalálozás	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Szívelégtelenség miatti hospitalizáció [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

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

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

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

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a szitagliptin/metformin-hidroklorid vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a 2-es típusú diabetes mellitusban (lásd 4.2 pont, gyermekekre és serdülőkre vonatkozó információk).

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

Bár a két vizsgálat összesített elemzésében a 20. héten a HbA_{1c} csökkentése terén jobbnak bizonyult a szitagliptin + metformin / szitagliptin + metformin XR, mint a metformin, az egyes vizsgálatokból származó eredmények ellentmondásosak voltak. Továbbá, az 54. héten a szitagliptin + metformin / szitagliptin + metformin XR esetében nem figyeltek meg nagyobb hatásosságot, összehasonlítva a metforminnal. Ennélfogva a szitagliptin/metformin-hidroklorid nem alkalmazható 10-18 éves gyermekeknél és serdülőknél a nem elégséges hatásosság miatt (lásd 4.2 pont gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Szitagliptin/metformin-hidroklorid

Egy egészséges önkéntesekkel végzett bioekvivalencia vizsgálat kimutatta, hogy a szitagliptin/metformin-hidroklorid kombinációs tabletta bioekvivalens a szitagliptin és a metformin-hidroklorid különálló tabletták együttes alkalmazásával.

Az alábbiak a szitagliptin/metformin-hidroklorid különálló hatóanyagainak farmakokinetikai tulajdonságait írják le.

Szitagliptin

Felszívódás

A szitagliptin 100 mg-os dózisa egészséges önkénteseknél az orális alkalmazást követően gyorsan felszívódott és a dózis bevétele követő 1-4 órán belül érte el a plazma csúskoncentrációt (átlag t_{max}), a szitagliptin átlagos plazma AUC-értéke $8,52 \mu M \times h$, a C_{max} értéke 950 nM volt. A szitagliptin abszolút biohasznosulása hozzávetőleg 87%. Mivel a szitagliptin egyidejű bevétele magas zsírtartalmú ételekkel nincs kihatással a farmakokinetikára, a szitagliptin étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

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

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

Elimináció

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

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

Különleges betegcsoportok

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

Vesekárosodás

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

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

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

Májkárosodás

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

Idősek

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

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb betegcsoportok

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

Metformin

Felszívódás

A metformin orális dózisának alkalmazását követően a t_{max} 2,5 órán belül alakul ki. Az 500 mg metformin tabletta abszolút biohasznosulása egészséges embereknél hozzávetőleg 50-60%. Az orális dózis alkalmazását követően a székletben fellelhető fel nem szívódott rész 20-30% volt.

Az orális alkalmazást követően a metformin felszívódása telíthető és nem teljes. Feltételezhető, hogy a

metformin felszívódásának farmakokinetikája nem lineáris. A szokásos metformin dózisok és adagolási terv esetén a dinamikus egyensúlyi állapotú (steady state) plazmakoncentráció 24-48 órán belül érhető el és általában kevesebb, mint 1 µg/ml. A kontrollós klinikai vizsgálatok során a legmagasabb metformin plazmaszintek (C_{max}) még maximális dózisok esetén sem haladták meg az 5 µg/ml szintet.

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

Elimináció

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A szitagliptin/metformin-hidrokloriddal állatkísérleteket nem végeztek.

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

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

Szitagliptin

A rágsálóknál a humán szisztémás expozíciós szint 58-szorosánál vese- és májtoxicitást figyeltek meg, míg a hatással nem rendelkező dózisszint a humán expozíciós szint 19-szerese volt. A patkányoknál a klinikai expozíciós szint 67-szerese mellett metszőfog-rendellenességeket figyeltek meg. A patkányokkal végzett 14 hetes vizsgálat alapján e megfigyelés esetében a hatással nem rendelkező dózisszint 58-szoros volt. Nem ismert, hogy e megfigyelések milyen mértékben vonatkoznak az emberre. A kutyáknál a klinikai expozíciós szint hozzávetőleg 23-szorosánál a kezeléssel összefüggő, múltó fizikai tüneteket – például nyitott szájjal történő lélegzést, nyálzást, fehér haboszerű hányást, ataxiát, remegést, csökkent aktivitást és/vagy összegömbölyödött testtartást – figyeltek meg, melyek közül néhány neurológiai toxicitásra utal. Továbbá, olyan dózisok mellett, melyek a humán expozíciós szint hozzávetőleg 23-szorosának megfelelő szisztémás expozíciós szintet eredményeztek, szövettanilag minimális vagy enyhe mértékű vázizom-degenerációt észleltek. Az ilyen hatással már nem rendelkező dózisszint a klinikai expozíciós szint 6-szorosa volt.

A szitagliptin a preklinikai vizsgálatok során nem bizonyult genotoxikusnak. A szitagliptin egereknél nem volt karcinogén. Patkányoknál a humán expozíciós szint 58-szorosa mellett megnövekedett a

májadenoma és -karcinoma előfordulási gyakorisága. Mivel kimutatták, hogy a hepatotoxicitás a patkányok esetében korrelációt mutat a hepatikus neopláziák kialakulásával, a májtumorok ezen megnövekedett előfordulási aránya nagy valószínűséggel az ilyen nagy dózison fellépő krónikus hepatotoxicitás következménye. A magas biztonságossági küszöb (ennek a hatással nem rendelkező dózisszintnek a 19-szerese) miatt e neoplasztikus elváltozások emberek vonatkozásában nem tekintendők relevánsnak.

Nem figyeltek meg a kezeléssel összefüggő termékenységre gyakorolt hatásokat, ha a hím és nőstény patkányoknak a párzási időszak előtt és közben adtak szitagliptint.

Egy a patkányok pre- és posztnatalis fejlődésére irányuló vizsgálatban a szitagliptin nem okozott nemkívánatos reakciókat.

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

Metformin

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz (E460)
kalcium-hidrogén-foszfát
kroszkarmellóz-nátrium (E468)
magnézium-sztearát (E470b)
povidon
nátrium-lauril-szulfát

Filmbevonat

poli(vinil-alkohol)
makrogol
talkum (E553b)
titán-dioxid (E171)
vörös vas-oxid (E172)
fekete vas-oxid (E172) (csak az 50 mg/1000 mg filmtabletta esetében)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PE/PVDC-alumínium buboréksomagolás és alu/alu buboréksomagolás.
10, 28, 30, 56, 84, 168, 196, 200 db filmtablettát tartalmazó csomagok.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmtabletta

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 filmtabletta

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. július 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

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

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

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

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

A gyógyszer nyomtatott betegtájékoztatójának tartalmaznia kell az adott gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

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

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmtabletta
szitagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg szitagliptint (szitagliptin-hidroklorid-monohidrát formájában) és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

10 tableta
28 tableta
30 tableta
56 tableta
84 tableta
168 tableta
196 tableta
200 tableta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI Tétel SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

PVC/PE/PVDC-alumínium BUBORÉKCSOMAGOLÁS
Alumínium-alumínium BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg tabletta
szitagliptin/metformin-hidroklorid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg filmtabletta
szitagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg szitagliptint (szitagliptin-hidroklorid-monohidrát formájában) és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

10 tabletta
28 tabletta
30 tabletta
56 tabletta
84 tabletta
168 tabletta
196 tabletta
200 tabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

PVC/PE/PVDC-alumínium BUBORÉKCSOMAGOLÁS
Alumínium-alumínium BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg tableta
szitagliptin/metformin-hidroklorid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmtabletta Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg filmtabletta szitagliptin/metformin-hidroklorid

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Ez a gyógyszer két különböző hatóanyagot tartalmaz, szitagliptint és metformint.

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

E két hatóanyag együttesen szabályozza a 2-es típusú cukorbetegségben (a cukorbetegség egyik típusa) szenvedő felnőttek vércukorszintjét. Ez a gyógyszer elősegíti az inzulin mennyiségének étkezés utáni emelkedését és csökkenti a szervezet által termelt cukor mennyiségét.

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

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

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

2. Tudnivalók a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord szedése előtt

Ne szedje a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord-ot

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

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord-ot szedő betegek esetében hasnyálmirigy-gyulladást (pankreatitist) jelentettek (lásd 4. pont).

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

A tejsavas acidózis (laktacidózis) kockázata

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

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

Rövid ideig hagyja abba a gyógyszer szedését, ha olyan betegsége van, amely a test folyadéktartalmának jelentős csökkenésével (dehidratációval) járhat, például súlyos hányás, hasmenés, láz vagy magas környezeti hőmérséklet, vagy ha a szokásosnál kevesebb folyadékot fogyaszt. További utasításért forduljon kezelőorvosához.

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

A tejsavas acidózis (laktacidózis) tünetei:

- hányás,
- hasi fájdalom,
- izomgörcsök,
- nagyfokú fáradtságérzéssel járó általános rosszullét,

- légzési nehézség,
- csökkent testhőmérséklet és lassú szívverés.

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

További tennivalóként azonnal forduljon kezelőorvosához, ha:

- ismert, hogy Ön egy genetikailag öröklődő, mitokondriumokat (a sejtekben lévő energiatermelő alkotóelemek) érintő betegségben szenved, ilyen például a MELAS szindróma (mitokondriális agyvelőbántalom [mitokondriális enkefalopátia], izomkárosodás [miopátia], tejsavas acidózis és sztrókszerű események) vagy az anyai ágon öröklődő cukorbetegség és sükettség (angol rövidítése: MIDD).
- a metformin-kezelés megkezdése után az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja: görcsroham, gondolkodást igénylő (kognitív) képességek romlása, mozgások vagy mozdulatok kivitelezésével kapcsolatos nehézségek, idegkárosodást jelző tünetek (például fájdalom vagy zsibbadás), migrén, sükettség.

A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha hasnyálmirigy-betegsége (például hasnyálmirigy-gyulladás) van vagy volt.
- ha epekövességben, alkoholfüggőségben szenved vagy szenvedett vagy nagyon magas a triglicerid-szint (a zsír egy fajtája) a vérében. Ezek a kórállapotok megnövelhetik a hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának esélyét (lásd 4. pont).
- ha 1-es típusú cukorbetegségben szenved. Ezt néha inzulinfüggő diabétesznek is hívják.
- ha allergiás reakciója van vagy valaha volt a szitagliptinre, metforminra vagy Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord-ra (lásd 4. pont).
- ha szulfonilureát vagy inzulint, cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszereket szed a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord-dal együtt, mivel alacsony vércukorszint (hipoglikémia) léphet fel Önnél. Kezelőorvosa lecsökkentheti a szulfonilurea vagy az inzulin adagját.

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

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

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord-kezelés során kezelőorvosa legalább évente egyszer ellenőrzi az Ön veseműködését. Gyakoribb ellenőrzésekre lehet szükség időseknél vagy romló veseműködésű betegeknél.

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord

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

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Gyakoribb vércukorszint-ellenőrzésre és veseműködés-ellenőrzésre lehet szüksége, illetve lehet, hogy kezelőorvosa módosítja a gyógyszer adagját.

Különösen fontos, hogy megemlítsé az alábbiakat:

- gyulladásos jellegű megbetegedések, például asztma és ízületi gyulladás kezelésére szolgáló (szájon át szedett, belélegzett vagy injekcióban beadott) gyógyszerek (kortikoszteroidok)
- vizeletürítést fokozó gyógyszerek (diuretikumok [vízhajtók])
- fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő gyógyszerek (nem-szteroid gyulladáscsökkentők és COX-2-gátlók, például ibuprofén és celecoxib)
- egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók)
- tüdőasztma kezelésére szolgáló specifikus gyógyszerek (béta-szimpatomimetikumok)
- jódtartalmú kontrasztanyagok vagy alkoholtartalmú gyógyszerek
- gyomorpanaszok kezelésére alkalmazott egyes gyógyszerek, mint például a cimetidin
- ranolazin, amely angina (egyfajta mellkasi fájdalom) kezelésére alkalmazott gyógyszer
- dolutegravir, amely HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer
- vandetanib, amely a pajzsmirigyrák egy bizonyos típusának (medulláris pajzsmirigyrák) kezelésére alkalmazott gyógyszer
- digoxin (szívritmus szabályozására és egyéb szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszer). Lehet, hogy a gyógyszer szedésekor ellenőrizni kell a vérben levő digoxin szintjét.

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord egyidejű alkalmazása alkohollal

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

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Nem szabad szednie ezt a gyógyszert, ha terhes. Ne szedje ezt a gyógyszert, ha szoptat (lásd 2. pont; „Ne szedje a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord-ot”).

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

Ez a gyógyszer a szulfonilureák csoportjába tartozó gyógyszerekkel vagy inzulinnal együtt szedve hipoglikémiát okozhat, ami befolyásolhatja az Ön gépjárművezetői vagy gépkezelői képességeit, illetve a biztosító eszközök nélkül végzett veszélyes munkákhoz szükséges képességeit.

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettaként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- Vegyen be egy tablettát:
 - naponta kétszer szájon át
 - étkezés közben, hogy csökkentse a gyomorproblémák előfordulásának esélyét.
- Vércukorszintjének szabályozása érdekében kezelőorvosa megemlítheti a gyógyszer adagját.
- Ha vesekárosodásban szenved, előfordulhat, hogy kezelőorvosa kisebb adagot ír fel.

A gyógyszer szedése mellett is folytassa a kezelőorvosa által ajánlott diétát és figyeljen arra, hogy napi szénhidrátbevétele megfelelően legyen elosztva.

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

Ha az előírtnál több Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord-ot vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord-ot

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

Ha idő előtt abbahagyja a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord szedését

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

- erős és tartós hasi fájdalom (a gyomortájon), amely kisugározhat a hátába és kísérheti hányinger vagy hányás – ezek a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) jelei lehetnek.

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

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

A metformint szedő betegek közül a szitagliptin szedésének megkezdését követően néhányan az alábbi mellékhatásokat tapasztalták:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet): alacsony vércukorszint, hányinger, puffadás, hányás.

Nem gyakori (100-ből legfeljebb 1 beteget érinthet): gyomorfájás, hasmenés, székrekedés, álmoság.

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

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

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

Gyakori: székrekedés.

Néhány beteg a szitagliptin/metformin tabletta és a pioglitazon kombinációjának szedésekor a következő mellékhatásokat tapasztalta:

Gyakori: kezek vagy lábak dagadása.

A szitagliptin/metformin tabletta inzulinnal történő alkalmazása során néhány beteg a következő mellékhatásokat tapasztalta:

Nagyon gyakori: alacsony vércukorszint.

Nem gyakori: szájszárazság, fejfájás.

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

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

Nem gyakori: szédülés, székrekedés, viszketés.

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet): csökkent vörlemezkeszám.

Gyakoriság nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

veseproblémák (melyek esetenként művesekezelést igényelnek), hányás, ízületi fájdalom, izomfájdalom, hátfájás, a tüdő kötőszövetét érintő betegség, bullózus pemfigoid (a bőr hólyagosodásának egy típusa).

Metformin önmagában történő alkalmazása során néhány beteg a következő mellékhatásokat tapasztalta:

Nagyon gyakori: hányinger, hányás, hasmenés, gyomorfájás és étvágycsökkenés. Ezek a tünetek a metformin szedésének kezdetén jelentkezhetnek, és általában elmúlnak.

Gyakori: fém íz érzete, csökkent vagy alacsony B₁₂-vitamin-szint a vérben (a tünetek közé tartozhat a nagyfokú fáradtság [kimerültség], a nyelvfájdalom és a bevörösödött nyelv [glosszitisz], a zsibbadásérzés [parestézia], vagy a sápadt vagy sárgás bőr). Kezelőorvosa elrendelhet néhány vizsgálatot annak érdekében, hogy kiderítse a tünetek okát, mivel ezek némelyikét cukorbetegség, vagy más, független egészségügyi probléma is okozhatja.

Nagyon ritka: májgyulladás (hepatitisz), csalánkiütés, a bőr kivörösödése (bőrkíütés) vagy viszketés.

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord?

- A készítmény hatóanyagai a szitagliptin és a metformin.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmtabletta

Minden filmtabletta (tabletta) 50 mg szitagliptint (szitagliptin-hidroklorid-monohidrát formájában) és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg filmtabletta

Minden filmtabletta (tabletta) 50 mg szitagliptint (szitagliptin-hidroklorid-monohidrát formájában) és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz.

- Egyéb összetevők: a tablettamagban: mikrokristályos cellulóz (E460), kalcium-hidrogén-foszfát, kroszkarmellóz-nátrium (E468), magnézium-sztearát (E470b), povidon, nátrium-lauril-szulfát. A filmbevonat összetevői: poli(vinil-alkohol), makrogol, talkum (E553b), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172) (csak az 50 mg/1000 mg filmtabletta esetében). Lásd 2. pont „A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord nátriumot tartalmaz”.

Milyen a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmtabletta

Kapszula alakú, rózsaszínű filmtabletta, az egyik oldalán „SM2” jelöléssel, a másik oldalán jelölés nélkül. Mérete: 20×10 mm.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg filmtabletta

Kapszula alakú, vörös színű filmtabletta, az egyik oldalán „SM3” jelöléssel, a másik oldalán jelölés nélkül. Mérete: hossza: 21×10 mm.

PVC/PE/PVDC-alumínium buborékcsomagolás és alu/alu buborékcsomagolás.
10, 28, 30, 56, 84, 168, 196, 200 db filmtablettát tartalmazó csomagok.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice, Lengyelország

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Málta

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt