

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg filmtabletta
Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg filmtabletta

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

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg filmtabletta

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg filmtabletta

Rózsaszín, kapszula alakú, domború filmtabletta metszett éllel, egyik oldalán „M” jelöléssel, a másik oldalán „SM5” jelöléssel. Méret: körülbelül 20 mm × 10 mm.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg filmtabletta

Sárgásbarna, kapszula alakú, domború filmtabletta metszett éllel, egyik oldalán „M” jelöléssel, a másik oldalán „SM7” jelöléssel. Méret: körülbelül 21 mm × 10 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtt betegek részére:

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 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.

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

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

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A szitagliptin/metformin-hidrokloriddal végzett antihyperglykaemiás terápia dózisát egyénileg kell megállapítani a beteg mindenkori gyógyszerkezése, annak hatásossága és tolerálhatósága függvényében akképpen, hogy a szitagliptin maximálisan ajánlott napi 100 mg-os dózisát ne lépjük 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. A 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 terápiaiban szereplő inzulin és maximális tolerálható dózisban alkalmazott metformin 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. Amennyiben a szitagliptin/metformin-hidroklorid inzulinnal kombinációban kerül alkalmazásra, a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében az inzulinból csökkentett dózissal 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 hatáserőségeiben kerül forgalomba.

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

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél (glomerulusfiltrációs ráta [GFR] ≥ 60 ml/perc) a dózist nem szükséges módosítani. A GFR értékét a metformin-tartalmú gyógyszerkészítménnyel 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.

<u>GFR ml/perc</u>	<u>Metformin</u>	<u>Szitagliptin</u>
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 szitagliptin/metformin-hidroklorid az elégtelen hatásosságra való tekintettel 10-18 éves gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható. A rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1, 5.2 pontban található. A szitagliptin/metformin-hidrokloridot nem vizsgálták 10 évesnél fiatalabb gyermekek körében.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A metforminnal összefüggő gastrointestinalis mellékhatások csökkentése érdekében a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan-t 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 laktátacidózis, diabéteszes ketoacidózis);
- diabéteszes 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 légzésleállás,
 - nemrég 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 diabéteszben szenvedő betegek esetében és tilos diabéteszes 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-hidrokloridot és más potenciálisan gyanúsítható gyógyszerek szedését abba kell hagyni. Amennyiben akut pancreatitis igazolódik, a szitagliptin/metformin szedését nem szabad újra elkezdni. Körültekintően kell eljárni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében pancreatitis szerepel.

Laktátacidózis

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

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

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

A betegeket és/vagy gondozóikat tájékoztatni kell a laktátacidózis kockázatáról. A laktátacidózisra jellemző az acidotikusdyspnoe, 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.

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 veszélyének. 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 diabétesz kezelésének más módját kell alkalmazni (lásd 4.8 pont).

Bullosus pemphigoid

A DPP-4-gátlókat – beleértve a szitagliptint is – szedő betegeknél a forgalomba hozatalt követően bullosus pemphigoidról számoltak be. Ha bullosus pemphigoid gyanúja áll fenn, 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 laktátacidózis kockázatának növekedésével jár. 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 4.5 pont).

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

Azon szitagliptin/metformin-hidrokloridot szedő, előzőleg jól kontrollált 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegeket, akiknél laboratóriumi rendellenességek vagy klinikai megbetegedés (főként tisztázatlan eredetű vagy nehezen azonosítható betegség) lépnek fel, azonnal ki kell vizsgálni a ketoacidózis vagy laktátacidózis fennállásának megállapítása céljából. A kivizsgálásnak ki kell terjednie a szérumelektrolitok 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 helyreállító intézkedéseket.

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. 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.

Segédanyag(ok)

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Szitagliptin (napi kétszer 50 mg) és a metformin (napi kétszer 1000 mg) többszörös 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 gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek, azonban különálló hatóanyagaival, a szitagliptinnel és metforminnal folytattak ilyen jellegű vizsgálatokat.

Együttadása nem ajánlott

Alkohol

Az alkoholintoxikáció fokozza a laktátacidózis 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 laktátacidózis kockázatát. Ezen gyógyszerkészítmények metforminnal együttes adásának megkezdésekor, illetve a kombinációs kezelés során a veseműködés szoros ellenőrzése szükséges.

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

A szisztémásan és helyileg alkalmazott glükokortikoidok, a béta-2-agonisták és a vízajtók intrinszc 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 dózísát az egyéb gyógyszerrel történő kezelés során vagy annak abbahagyása esetén módosítani kell.

Az ACE-gátlók csökkenthetik a vércukorszintet. Szükség esetén az antihyperglykaemiás gyógyszer dózísát 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 végstádiumú vesebetegség („End-stage renal disease” – ESRD) esetén a metabolizmus a szitagliptin kiválasztásában jelentősebb szerepet játszhat. Ezen oknál fogva lehetséges tehát, hogy az erős CYP3A4-inhibitorok (pl.: ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromicin) a súlyos vesekárosodásban vagy ESRD-ben szenvedő betegek esetében megváltoztathatják a szitagliptin farmakokinetikáját. Az erős CYP3A4-inhibitorok hatásait vesekárosodásban szenvedők esetében klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták.

Az *in vitro* transzportvizsgálatok azt mutatták, hogy a szitagliptin a p-glikoprotein és az organikus aniontranszporter-3 (OAT3) szubsztrátja. 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 dózísának 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. A digoxin dózismódosítása nem ajánlott. A digoxin-toxicitás kockázatának kitett betegeket azonban monitorozni kell, amennyiben a szitagliptin és a digoxin együttes alkalmazására kerül sor.

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A szitagliptin terhes nőknél történő 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 még 5.3 pont).

A szitagliptin/metformin-hidroklorid nem alkalmazható terhesség alatt. Ha a beteg teherbe kíván esni, vagy teherbe esik, a kezelést abba kell hagyni és a betegnél minél előbb meg kell kezdeni az inzulin-kezelést.

Szoptatás

A gyógyszer hatóanyagainak kombinációjával laktáló 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 szitagliptin/metformin-hidroklorid 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 szitagliptin/metformin-hidroklorid nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésakor figyelembe kell venni azonban, hogy szitagliptin szedése mellett beszámoltak szédülésről és álmodásról.

Továbbá, a szitagliptin/metformin 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, ideértve 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	
aluszékonyság	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
acute 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

Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
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 hozatal követő felügyelet során azonosították.

† Lásd 4.4 pont.

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

A kiválasztott mellékhatások leírása

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

Szitagliptin

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

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

Metformin

Nagyon gyakran jelentettek emésztőrendszeri tüneteket a metforminnal végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal 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 fém 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 10-17 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 bázisinzulin-kezelésben részesültek vagy sem.

TECOS cardiovascularis biztonságossági vizsgálat

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

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

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 kontrollós 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-növekedést figyeltek meg. Klinikai vizsgálatokban 800 mg feletti dózissal kapcsolatban nincs tapasztalat. I. fázisú, többszöri adagolású 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 (elektrokardiogram készítését is beleértve) valamint szükség esetén szupportív terápia bevezetése.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú, 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek glykaemiás kontrolljának javítására szolgáló antihyperglykaemiás gyógyszer, a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-gátlók csoportjába tartozó szitagliptin 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 glükagonszerű peptid-1 (GLP-1) és a glükózdependens inzulinotróp polipeptid (GIP) szintjét. Az inkretinek a glükóz-homeosztázis fiziológiai szabályozásában szerepet játszó endogén rendszer részei. Normális vagy emelkedett vércukor-koncentráció esetén a GLP-1 és a GIP fokozzák a pancreas béta-sejtjeiben az inzulin termelését és felszabadulását. A GLP-1 ezen kívül csökkenti a pancreas alfa-sejtjeinek glükagonkiválasztását, mely a máj glükóztermelésének visszaeséséhez vezet. Alacsony vércukorszint esetén nem stimulálja az inzulinfelszabadulást és nem szupprimálja a glükagonelválasztást. 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 adott szitagliptin növelte az aktív GLP-1-koncentrációkat, míg az önmagában adott 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 glükózsztint szignifikáns csökkentésével. Az éhomi plazma-glükóz (fasting plasma glucose; FPG) szint csökkenését három hét után figyelték meg, ez volt az első időpont, amikor az FPG-t mérték. A szitagliptinnel kezelt betegek között előforduló hypoglykaemiás esetek száma hasonló volt a placebóval kezelt közt megfigyelthez. Szitagliptin-terápia mellett a vizsgálat elején megfigyelthez képest nem nőtt a testtömeg. Javulást figyeltek meg a béta-sejt funkció egyéb markerei terén, beleértve a HOMA- β -t (Homeostasis Model Assessment- β), proinzulin-inzulin arányt, valamint a gyakori mintavétellel járó étkezési toleranciateszttel mért béta-sejt 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 placebohoz képest. A vizsgálat elején megfigyelthez 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 placebo alkalmazása mellett megfigyelthez, míg a szitagliptin önmagában történő alkalmazásakor az alapértékekben nem mutatkozott változás. A hypoglykaemia az egyes kezelési csoportokban hasonló arányban fordult elő.

Vizsgálatok szitagliptinhez adott metformin és szulfonilurea kombinációjával

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 jelentős javulást eredményezett a glykaemiás paraméterekben. 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 a 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 vizsgálat elején megfigyelthez képest elért testtömegváltozás a szitagliptinnel és a placebóval kezelt betegek esetében hasonló volt. 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 állandódózisban), plusz metforminnal (legalább 1500 mg) vagy anélkül. Az előkevert inzulint alkalmazó betegeknél az átlagos napi dózis 70,9 E volt. A nem premix (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 vizsgálat elején mért átlagos HbA_{1c} (%)	A vizsgálat elején mért HbA_{1c} (%) értékekhez képest mutatkozó átlagos eltérés	A placebóra korrigált HbA_{1c} (%) értékek terén mutatkozó átlagos eltérés (95%-os CI)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő metformin-terápiához adva ^{II} (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8, -0,5)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő glimepirid + metformin-terápiához adva ^{II} (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1, -0,7)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő pioglitazon + metformin-terápiához adva ^I (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0, -0,5)
Szitagliptin 100 mg (naponta egyszer) folyamatban lévő inzulin + metformin-terápiához adva ^{II} (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7, -0,4)

Vizsgálat	A vizsgálat elején mért átlagos HbA _{1c} (%)	A vizsgálat elején mért HbA _{1c} (%) értékekhez képest mutatózó átlagos eltérés	A placebo korrigált HbA _{1c} (%) értékek terén mutatózó átlagos eltérés (95%-os CI)
Kezdő terápia (naponta kétszer) ^{II} : szitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8, -1,3)
Kezdő terápia (naponta kétszer) ^{II} : szitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3, -1,8)

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

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

‡ p<0,001 a placeboval vagy placebo + kombinációs kezeléssel összehasonlítva

^{II} 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 komparátorcsoportban a glipizid átlagos dózisa napi 10 mg volt, a vizsgálat alatt a betegek 40%-ának naponta ≤ 5 mg glipizid dózusra volt szüksége. A szitagliptin-csoportban azonban több beteg hagyta abba a kezelést a gyógyszer hatásosságának hiánya miatt, mint a glipizid-csoportban. A szitagliptinnel kezelt betegek testtömege a kiindulási állapothoz képest jelentős mértékű átlagos csökkenést (-1,5 kg) mutatott a glipiziddel kezelt betegek jelentős testtömeg-növekedésével (+1,1 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%).

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 placeboval kezelt betegeknél napi 24 NE volt. A HbA_{1c} csökkenése a szitagliptinnel, metforminnal és inzulinnal kezelt betegeknél -1,35% volt, összehasonlítva a placeboval, 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 placeboval, metforminnal és inzulinnal kezelt betegeknél 37,8% volt. A különbség főként annak tulajdonítható, hogy a placebo csoport 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 hatással bíró 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 hosszútávú klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a metformin csökkenti az összkoleszterin-, LDL-koleszterin- és triglicerid-szinteket.

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

- bármilyen, diabéteszrel összefüggő szövődmény abszolút rizikójának csökkenése volt megfigyelhető a metformin-csoportban (29,8 eset/1000 betegév), összevetve a csak diétát tartó csoporttal (43,3 eset/1000 betegév), $p=0,0023$; összehasonlítva a szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoporttal (40,1 eset/1000 betegév). $p=0,0034$;
- szignifikáns csökkenés volt észlelhető a diabéteszrel összefüggő mortalitás abszolút rizikójában: metformin-csoportban 7,5 eset/1000 betegév, a csak diétát tartó csoportban 12,7 eset/1000 betegév, $p=0,017$;
- szignifikáns csökkenés volt tapasztalható az összmortalitás abszolút rizikójában: metformin-csoport 13,5 eset/1000 betegév, csak diétát tartó csoportban 20,6 eset/1000 betegév ($p=0,011$). A szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoportban 18,9/1000 betegév ($p=0,021$);
- szignifikáns csökkenés volt látható a myocardialis infarctus 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 (7332-en) napi 100 mg (vagy ≥ 30 és < 50 ml/perc/ $1,73$ m² értékű kiindulási eGFR esetén napi 50 mg) szitagliptint vagy (7339-en) placebót kaptak a HbA_{1c} és CV kockázati tényezőkre vonatkozó regionális standardokat célzó általános kezelés mellé. A < 30 ml/perc/ $1,73$ m² eGFR-értékű betegek nem voltak bevonhatóak a vizsgálatba. A vizsgálati populációba 2004, ≥ 75 éves beteg és 3324, vesekárosodásban szenvedő beteg (eGFR < 60 ml/perc/ $1,73$ m²) tartozott.

A vizsgálat folyamán a szitagliptin- és placebo-csoport 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 összhalálozás; valamint a pangásos szívelégtelenség miatti hospitalizáció.

A 3 éves medián időtartamú követés után a szokásos kezeléssel együtt adott szitagliptin, a szitagliptin nélkül adott szokásos kezeléssel összehasonlítva nem növelte a jelentősebb cardiovascularis

nemkívánatos események kockázatát vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatát a 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegeknek (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 betegévre vonatkozó előfordulási arány*	N (%)	100 betegévre vonatkozó előfordulási arány*		
A beválasztás szerinti populáció elemzése						
A betegek száma	7332		7339			
Elsődleges összetett végpont (Cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, nem halálos kimenetelű stroke, illetve instabil angina miatti hospitalizáció)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Másodlagos összetett végpont (Cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus vagy nem halálos kimenetelű stroke)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Másodlagos végpont						
Cardiovascularis halálozás	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Összes myocardialis infarctus (halálos és nem halálos)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Összes stroke (halálos és nem halálos)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Instabil angina miatti hospitalizáció	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Összhalálozás	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Szívelégtelenség miatti hospitalizáció [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* A 100 betegévre vonatkozó előfordulási arány kiszámítása: $100 \times$ (a beszámítható expozíciós időszak során ≥ 1 eseményt elérő betegek összesített száma elosztva a követés összes 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 házárd 1,3-nél alacsonyabb. Az összes többi végpontnál a p-értékek a relatív házárdok közötti különbségek tesztjének felelnek meg.

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

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint 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, 10-17 éves, 2-es típusú diabetesben szenvedő és inzulinnal vagy anélkül alkalmazott metformin-terápia mellett nem kielégítő glykaemiás kontrollú gyermekeknél és serdülőknél. A szitagliptin (szitagliptin + metformin vagy szitagliptin + módosított hatóanyagleadású metformin [XR, extended release] formájában) hozzáadását hasonlították a placebo + metforminhoz vagy placebo + metformin XR-hez történő adásához.

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Szitagliptin/metformin

Egy egészséges önkéntesekkel végzett bioekvivalencia vizsgálat kimutatta, hogy a szitagliptin/metformin-hidroklorid kombinációs tableta bioekvivalens a szitagliptin-foszfát 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 alanyoknál az orális alkalmazást követően gyorsan felszívódott és a dózis bevétele követő 1-4 órán belül érte el a plazma csúskoncentrációt (medián t_{max}), a szitagliptin átlagos plazma AUC-értéke 8,52 $\mu\text{M}\times\text{h}$, 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 embereknél a szitagliptin egyszeri 100 mg-os dózisének intravénás beadását követően az átlagos elosztási térfogat egyensúlyi állapotban hozzávetőleg 198 liter. A szitagliptin plazmafehérjékhez reverzibilisen kötődő része alacsony (38%).

Biotranszformáció

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

Egy dózis ¹⁴C-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 ¹⁴C-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 közvetítőszeret 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 diabéteszben szenvedő betegek esetében.

Vesekárosodás

Egy nyílt, egyszeri dózist alkalmazó vizsgálatot folytattak a csökkentett dóziszú 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 (ESRD) szenvedő, hemodialízisre szoruló betegekkel folytatták. Ezen kívül populációs farmakokinetikai elemzésekkel értékelték a vesekárosodás szitagliptin farmakokinetikájára gyakorolt hatását 2-es típusú diabéteszben és enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (beleértve az ESRD-t is) szenvedő betegeknél.

Az egészséges önkéntesekhez képest az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél ($GFR \geq 60 - < 90$ ml/perc) a szitagliptin plazma AUC-értéke hozzávetőleg 1,2-szeresére, míg a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél ($GFR \geq 45 - < 60$ ml/perc) hozzávetőleg 1,6-szeresére emelkedett.

Mivel az ilyen mértékű emelkedés klinikailag nem jelentős, ezeknél a betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

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

Májkárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh érték ≤ 9) szenvedő betegek esetében nincs szükség a szitagliptin dózismódosítására. Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh érték > 9) szenvedő betegeket illetően nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat. Mivel a szitagliptin elsősorban

a vesén keresztül ürül ki, a súlyos májkárosodás várhatóan nem befolyásolja a szitagliptin farmakokinetikáját.

Idősek

Nincs szükség az életkor függvényében történő dózismódosításra. Az I. és II. fázisú adatokra támaszkodó populációs farmakokinetikai analízis alapján a szitagliptin farmakokinetikáját az életkor nem befolyásolta jelentős mértékben. A fiatalabb korú résztvevőkkel összehasonlítva, az idős (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 diabéteszben szenvedő (10-18 éves) gyermekeknél és serdülőknél vizsgálták. Ebben a populációban a szitagliptin dózismódosított AUC-értéke a plazmában hozzávetőleg 18%-kal volt alacsonyabb, mint a 2-es típusú diabéteszben szenvedő felnőtteknél – a 100 mg-os 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 tablettá abszolút biohasznosíthatósága 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 az 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 csúcs plazmakoncentrációt, 25%-os AUC-csökkenést, és a csúcs plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő 35 perccel történő meghosszabbodását figyelték meg. E csökkenés klinikai jelentősége nem ismert.

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

Elimináció

A metformin vese-clearance értéke > 400 ml/perc, mely jelzi, hogy a metformin 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/metforminnal állatkísérleteket nem végeztek.

16 hetes vizsgálatok során, melyben 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 rágcsálóknál 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. 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. Kutyáknál a klinikai expozíciós szint hozzávetőleg 23-szorosánál a kezeléssel összefüggő, múló fizikai tüneteket – például nyitott szájjal történő lélegzést, nyálzást, fehér habszerű hányást, ataxiát, remegést, csökkent aktivitást és/vagy összegömbölyödött testtartást – figyeltek meg, melyek közül néhány neurológiai toxicitásra utal. Továbbá, olyan dózisok mellett, melyek a humán expozíciós szint hozzávetőleg 23-szorosának megfelelő szisztémás expozíciós szintet eredményeztek, szövettanilag minimális vagy enyhe mértékű vázizom-degenerációt észleltek. Az ilyen hatással már nem rendelkező dózisszint a klinikai expozíciós szint 6-szorosa volt.

A szitagliptin a preklinikai vizsgálatok során nem bizonyult genotoxikusnak. A szitagliptin egereknél nem volt karcinogén. Patkányoknál a humán expozíciós szint 58-szorosára 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 dózisonál fellépő krónikus hepatotoxicitás következménye. A magas biztonságossági küszöb (ennek a hatással nem rendelkező dózisszintnek a 19-szerese) miatt e neoplasztikus elváltozások emberek vonatkozásában nem tekintendők relevánsnak.

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

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

A reproduktív toxicitási vizsgálatok a kezeléssel összefüggő magzati bordarendellenességek (hiányzó, hypoplasiás és egyenetlen felszínű borda) előfordulásának enyhe növekedését mutatták 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
vízmentes, kolloid szilícium-dioxid
kroszkarmellóz-nátrium
nátrium-lauril-szulfát
povidon
nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg filmtabletta

poli(vinil-alkohol)
makrogol
talkum
titán-dioxid (E171)
vörös vas-oxid (E172)
sárga vas-oxid (E172)

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg filmtabletta

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

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Buboréksomagolás (PVC/PE/PVdC és alumínium).

14 db, 56 db, 98 db vagy 196 db filmtablettát tartalmazó buboréksomagolás, illetve 196 db (2 doboz x 98 db-os) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

14 × 1 db, 56 × 1 db vagy 60 × 1 db filmtablettát tartalmazó csomagolás adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály

HDPE tartály, fehér, átlátszatlan, polipropilén csavaros kupakkal, indukciós forrasztású alumínium fóliával.

Tartályonként 90 db vagy 196 db filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg filmtabletta

EU/1/21/1619/001
EU/1/21/1619/002
EU/1/21/1619/003
EU/1/21/1619/004
EU/1/21/1619/005
EU/1/21/1619/006
EU/1/21/1619/007
EU/1/21/1619/008
EU/1/21/1619/017
EU/1/21/1619/018

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg filmtabletta

EU/1/21/1619/009
EU/1/21/1619/010
EU/1/21/1619/011
EU/1/21/1619/012
EU/1/21/1619/013
EU/1/21/1619/014
EU/1/21/1619/015
EU/1/21/1619/016
EU/1/21/1619/019
EU/1/21/1619/020

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. február 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
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

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Írország

Medis International as
Prumyslova 961/16, Bolatice,
747 23, Csehország

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1, 2900 Komárom
Magyarország

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEI 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 kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A buboréksomagolás és a tartály külső doboza

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 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 tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Buboréksomagolás:

14 filmtabletta

56 filmtabletta

196 filmtabletta

14 × 1 filmtabletta

56 × 1 filmtabletta

60 × 1 filmtabletta

98 filmtabletta

196 filmtablettát (2 csomag 98 filmtablettát) tartalmazó gyűjtőcsomagolás

Tartály:

90 filmtabletta

196 filmtabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT 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

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

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1619/001
EU/1/21/1619/002
EU/1/21/1619/003
EU/1/21/1619/004
EU/1/21/1619/005
EU/1/21/1619/006
EU/1/21/1619/017
EU/1/21/1619/018
EU/1/21/1619/007
EU/1/21/1619/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A buboréksomagolás és a két gyűjtőcsomagolás köztes doboza (Blue box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 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 tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

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

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1619/018

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem releváns.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem releváns.

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tartálycímke

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 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 tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

90 filmtabletta

196 filmtabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1619/007
EU/1/21/1619/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buborécsomagolás és adagonként perforált buborécsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg tableta

szitagliptin/metformin-hidroklorid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Mylan Ireland Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A buboréksomagolás és a tartály külső doboza

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 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 tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Buboréksomagolás:

14 filmtabletta

56 filmtabletta

196 filmtabletta

14 × 1 filmtabletta

56 × 1 filmtabletta

60 × 1 filmtabletta

98 filmtabletta

196 filmtablettát (2 csomag 98) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás

Tartály:

90 filmtabletta

196 filmtabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1619/009
EU/1/21/1619/010
EU/1/21/1619/011
EU/1/21/1619/012
EU/1/21/1619/013
EU/1/21/1619/014
EU/1/21/1619/019
EU/1/21/1619/020
EU/1/21/1619/015
EU/1/21/1619/016

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A buboréksomagolás és a két gyűjtőcsomagolás köztes doboza (Blue box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 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 tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

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

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1619/020

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem releváns.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem releváns.

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tartálycímke

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 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 tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

90 filmtabletta

196 filmtabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1619/015
EU/1/21/1619/016

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buborécsomagolás és adagonként perforált buborécsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg tableta

szitagliptin/metformin-hidroklorid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Mylan Ireland Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 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 Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 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 lehet önmagában vagy a cukorbetegség kezelésére alkalmazott más gyógyszerekkel (inzulin, szulfonilureák, vagy glitazonok) együtt 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 amputációhoz vezethet.

2. Tudnivalók a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan szedése előtt

Ne szedje a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan-t:

- 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 (laktátacidózissal) (lásd „A tejsavas acidózis (laktátacidózis) 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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan szedését.
- ha nemrégiben szívinfarktusa vagy komoly vérkeringési problémája volt (például: sokk) vagy légzési nehézség lépett fel Önnél,
- ha májbetegsége van,
- ha nagy mennyiségű alkoholt fogyaszt (akár napi rendszerességgel, akár alkalmyszerűen),
- ha Ön szoptat.

Ne szedje a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan-t, ha a fentiek közül bármelyik igaz Önre, illetve a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával cukorbetegsége kezelésének egyéb módjairól. Amennyiben kérdése van, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

Amennyiben a bőr hólyagosodását tapasztalja, az a bullózus pemfigoid nevű betegség tünete lehet. Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy hagyja abba a Sitagliptin/metformin-hidroklorid Mylan szedését.

A tejsavas acidózis (laktátacidózis) kockázata

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, úgynevezett tejsavas acidózist (laktátacidózist) okozhat, különösen, ha az Ön veséje nem működik megfelelően. A tejsavas acidózis (laktátacidózis) kialakulásának kockázata szintén fokozódik nem beállított cukorbetegség (diabétesz), súlyos fertőzés, tartós éhezés vagy alkoholfogyasztás, testfolyadékhiány (dehidratáció; 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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan szedését, ha olyan betegsége van, amely jelentős testfolyadékhiánnyal (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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha a tejsavas acidózis (laktátacidózis) tünetei közül néhányat tapasztal, mivel az állapot kómához vezethet.

A tejsavas acidózis tünetei:

- hányás,
- hasi fájdalom,
- izomgörcsök,

- súlyos fáradtságérzéssel járó általános rosszullét,
- légzési nehézség,
- csökkent testhőmérséklet és lassú szívverés.

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

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha hasnyálmirigy-betegsége (például hasnyálmirigy-gyulladás) van vagy volt.
- ha van vagy volt epekőve, alkoholfüggősége vagy nagyon magas a trigliceridszint (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 van vagy valaha volt allergiás reakciója a szitagliptinre, metforminra vagy a szitagliptin/metformin-hidrokloridra (lásd 4. pont).
- ha szulfonilureát vagy inzulint, cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszereket szed a szitagliptin/metformin-hidrokloriddal együtt, mivel alacsony vércukorszint (hipoglikémia) léphet fel Önnél. Kezelőorvosa lecsökkentheti a szulfonilurea vagy az inzulin adagját.

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

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

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

Gyermekek és serdülők

18 év alatti gyermekek és serdülők nem szedhetik ezt a gyógyszert.

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

Egyéb gyógyszerek és a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia és mikor kell újra elkezdenie a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan adagját. Különösen fontos, hogy megemlítsa az alábbiakat:

- gyulladásszerű megbetegedések, például asztma és ízületi gyulladás kezelésére szolgáló (szájon át szedett, belélegzett vagy injekcióban beadott) gyógyszerek (kortikoszteroidok),
- vizeletürítést fokozó gyógyszerek (vízhajtók [diuretikumok]),
- fájdalom- és gyulladáscsökkentő gyógyszerek (nem-szteroid gyulladáscsökkentők és COX-2-gátlók, például ibuprofén és celecoxib),
- egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók),
- tüdőasztma kezelésére szolgáló specifikus gyógyszerek (β -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 pajzsmirigyák egy bizonyos típusának (medulláris pajzsmirigyák) kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- digoxin (szívritmus szabályozására és egyéb szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszer).
Lehet, hogy a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan szedésekor ellenőrizni kell a vérben levő digoxin szintjét.

Az alkohol hatása a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan-ra

Kerülje a túlzott alkoholfogyasztást a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 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 a gyógyszert, ha szoptat. Lásd 2. pont; „Ne szedje a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan-t”).

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

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

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan nátriumot tartalmaz

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

3. Hogyan kell szedni a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan-t?

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 gyomorbántalmak előfordulásának esélyét.
- Vércukorszintjének szabályozása érdekében kezelőorvosa megemelheti 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 győződjön meg róla, hogy napi szénhidrátbevitel egyenletesen oszlik el.

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

Ha az előírtnál több Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan-t

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

Ha idő előtt abbahagyja a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 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.

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan egy nagyon ritka (10 000ból 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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 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.

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

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

Gyakori: kezek vagy lábak dagadása.

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

Nagyon gyakori: alacsony vércukorszint.

Nem gyakori: szájszárazság, fejfájás.

Néhány beteg, aki a szitagliptint, a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan egyik hatóanyagát, klinikai vizsgálatok során önmagában, a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 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, karfájdalom vagy lábfájdalom.

Nem gyakori: szédülés, székrekedés, viszketés.

Ritka: csökkent vérlemezkeszám.

Gyakoriság nem ismert: 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: fémes 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 (bőrkiütés) 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.

5. Hogyan kell a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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 Mylan?

- A készítmény hatóanyagai a szitagliptin és a metformin.
 - 50 mg szitagliptint (szitagliptin-hidroklorid-monohidrát formájában) és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők mikrokristályos cellulóz, vízmentes, kolloid szilícium-dioxid, kroszkarmellóz-nátrium, nátrium-lauril-szulfát, povidon, nátrium-sztearil-fumarát, poli(vinil-alkohol), makrogol, talkum, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172) és sárga vas-oxid (E172). Lásd a 2. pontot „A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan nátriumot tartalmaz”.

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

Az 50 mg/850 mg-os filmtabletta egy rózsaszínű, kapszula alakú, domború filmtabletta metszett éllel, egyik oldalán „M” jelöléssel, a másik oldalán „SM5” jelöléssel.

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan az alábbi kiszerelésekben érhető el:

- 14 db, 56 db, 98 db vagy 196 db filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolás,
- 196 db (2 csomag 98 db) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás,
- 14 × 1 db, 56 × 1 db vagy 60 × 1 db filmtablettát tartalmazó adagonként perforált buborékcsomagolás,
- 90 db vagy 196 db filmtablettát tartalmazó tartály.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Írország

Gyártó(k)

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Írország

Medis International as, Prumyslova 961/16, Bolatice, 747 23, Csehország

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, 2900 Komárom, Magyarország

Mylan Germany GmbH Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe Hessen, 61352, Németország

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

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: 32 0 658 61 00

Lietuva*

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tél/Tel: 32 0 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark*

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti*

Viatrix OÜ

Tel: 372 6363 052

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France*

Viatrix Santé

Tél: +33 4 (37 25 75)

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatrix Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland*

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatrix Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0)2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija*

Viatrix SIA

Tel: +371 676 055 80

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 0 20 426 3300

Norge*

Viatrix AS

Tlf: 47 66 75 33 00

Österreich

Viatrix Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatrix Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.

Tel: 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland*

Viatrix Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige*

Viatrix AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

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

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

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 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 cukorbetegség egyik típusaként ismert, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőttek vércukorszintjét. Ez a gyógyszer elősegíti az inzulinszint étkezés utáni emelkedését és csökkenti a szervezet által termelt cukor mennyiségét.

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

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

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

2. Tudnivalók a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan szedése előtt

Ne szedje a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan-t:

- 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 (laktátacidózissal) (lásd „A tejsavas acidózis (laktátacidózis) 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 befeccskendezésével járó röntgenvizsgálaton fog részt venni. Kezelőorvosa utasításai szerint, veseműködésétől függően, a röntgenvizsgálat napján és további 2 vagy több napra abba kell hagynia a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan szedését.
- ha nemrégiben szívinfarktusa vagy komoly keringési problémája volt (például: sokk) vagy légzési nehézség lépett fel Önnél,
- ha májbetegsége van,
- ha nagy mennyiségű alkoholt fogyaszt (akár napi rendszerességgel, akár alkalmyszerűen),
- ha Ön szoptat.

Ne szedje a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan-t, ha a fentiek közül bármelyik igaz Önre, illetve a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával cukorbetegsége kezelésének egyéb módjairól. Amennyiben kérdése van, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

Amennyiben a bőr hólyagosodását tapasztalja, az a bullózus pemfigoid nevű betegség tünete lehet. Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy hagyja abba a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan szedését.

A tejsavas acidózis (laktátacidózis) kockázata

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

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

Rövid ideig hagyja abba a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan szedését, ha olyan betegsége van, amely jelentős testfolyadékhiánnyal (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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha a tejsavas acidózis (laktátacidózis) tünetei közül néhányat tapasztal, mivel az állapot kómához vezethet.

A tejsavas acidózis (laktátacidózis) tünetei:

- hányás,
- hasi fájdalom,
- izomgörcsök,

- súlyos fáradtságérzéssel járó általános rosszullét,
- légzési nehézség,
- csökkent testhőmérséklet és lassú szívverés.

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

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha hasnyálmirigy-betegsége (pl. hasnyálmirigy-gyulladás) van vagy volt.
- ha van vagy volt epekőve, alkoholfüggősége vagy nagyon magas trigliceridszintje (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 van vagy valaha volt allergiás reakciója a szitagliptinre, metforminra vagy a szitagliptin/metformin-hidrokloridra (lásd 4. pont).
- ha szulfonilureát vagy inzulint, cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszereket szed a szitagliptin/metformin-hidrokloriddal együtt, mivel alacsony vércukorszint (hipoglikémia) léphet fel Önnél. Kezelőorvosa lecsökkentheti a szulfonilurea vagy az inzulin adagját.

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

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

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

Gyermekek és serdülők

18 év alatti gyermekek és serdülők nem szedhetik ezt a gyógyszert.

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

Egyéb gyógyszerek és a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan adagját. Különösen fontos, hogy megemlítsa az alábbiakat:

- gyulladásszerű megbetegedések, pl. asztma és ízületi gyulladás kezelésére szolgáló (szájon át szedett, belélegzett vagy injekcióban beadott) gyógyszerek (kortikoszteroidok),
- vizeletürítést fokozó gyógyszerek (vízhajtók [diuretikumok]),
- fájdalom- és gyulladáscsökkentő gyógyszerek (nem-szteroid gyulladáscsökkentők és COX-2-gátlók, például ibuprofén és celecoxib),
- egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók),
- bronchiális asztma kezelésére szolgáló specifikus gyógyszerek (β -szimpatomimetikumok),
- jódtartalmú kontrasztanyagok vagy alkoholtartalmú gyógyszerek,

- gyomorpanaszok kezelésére alkalmazott egyes gyógyszerek, mint például a cimetidin,
- ranolazin, amely angina (egyfajta mellkasi fájdalom) kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- dolutegravir, amely HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- vandetanib, amely a pajzsmirigyák egy bizonyos típusának (medulláris pajzsmirigyák) kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- digoxin (szívritmus szabályozására és egyéb szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszer).
Lehet, hogy a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan szedésekor ellenőrizni kell a vérben levő digoxin szintjét.

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan egyidejű alkalmazása alkohollal

Kerülje a túlzott alkoholfogyasztást a Sitagliptin/metformin-hidroklorid Mylan 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 a gyógyszert, ha szoptat. Lásd 2. pont; „Ne szedje a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan-t”).

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 magasban, vagy biztosító eszközök nélkül végzett veszélyes munkához szükséges képességeit.

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan nátriumot tartalmaz

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

3. Hogyan kell szedni a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan-t?

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

- Vegyen be egy tablettát:
 - naponta kétszer szájon át
 - étkezés közben, hogy csökkentse a gyomorbántalmak előfordulásának esélyét.
- Vércukorszintjének szabályozása érdekében kezelőorvosa megemelheti 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 győződjön meg róla, hogy napi szénhidrátbevitel egyenletesen oszlik el.

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

Ha az előírtnál több Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan-t

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

Ha idő előtt abbahagyja a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 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 Sitagliptin/metformin-hidroklorid Mylan 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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

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

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan egy nagyon ritka (10 000ból 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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat**, mivel a laktacidózis kómához vezethet.

Ha Önnél súlyos allergiás reakció lép fel (gyakoriság nem ismert), beleértve a kiütéseket, csalánkiütést, a bőr felhólyagosodását/a bőr hámlását, illetve az arc, ajkak, nyelv és 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.

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

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

A szitagliptin és metformin együttes alkalmazásának megkezdését követően néhány betegnél hasmenés, hányinger, 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 e gyógyszer és a pioglitazon kombinációjának szedésekor a következő mellékhatásokat tapasztalta:

Gyakori: kezek vagy lábak dagadása.

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

Nagyon gyakori: alacsony vércukorszint.

Nem gyakori: szájszárazság, fejfájás.

Néhány beteg, aki a szitagliptint, a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan egyik hatóanyagát, klinikai vizsgálatok során önmagában, a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 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, karfájdalom vagy lábfaájdalom.

Nem gyakori: szédülés, székrekedés, viszketés.

Ritka: csökkent vérelemezkeszám.

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

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

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

Gyakori: fémes íz érzete, 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: hepatitisz (májgyulladás), csalánkiütés, a bőr kivörösödése (bőrkiütés) 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.

5. Hogyan kell a Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsoomagoláson és dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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 Mylan?

- A készítmény hatóanyagai a szitagliptin és a metformin.
 - 50 mg szitagliptint (szitagliptin-hidroklorid-monohidrát formájában) és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, vízmentes, koloid szilícium-dioxid, kroszkarmellóz-nátrium, nátrium-lauril-szulfát, povidon, nátrium-sztearil-fumarát, poli(vinil-alkohol), makrogol, talkum, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172). Lásd a 2. pontot „A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan nátriumot tartalmaz”.

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

Az 50 mg/1000 mg-os filmtabletta egy sárgásbarna, kapszula alakú, domború filmtabletta metszett éllel, egyik oldalán „M” jelöléssel, a másik oldalán „SM7” jelöléssel.

A Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan az alábbi kiszerelésekben érhető el:

- 14 db, 56 db, 98 db vagy 196 db filmtablettát tartalmazó buborékcsoomagolás,
- 196 db (2 csomag 98 db) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás,
- 14 × 1 db, 56 × 1 db vagy 60 × 1 db filmtablettát tartalmazó adagonként perforált buborékcsoomagolás,
- 90 db vagy 196 db filmtablettát tartalmazó tartály.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Írország

Gyártó(k)

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Írország

Medis International as, Prumyslova 961/16, Bolatice, 747 23, Csehország

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, 2900 Komárom, Magyarország

Mylan Germany GmbH Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe Hessen, 61352, Németország

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

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: 32 0 658 61 00

Lietuva*

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tél/Tel: 32 0 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark*

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti*

Viatriis OÜ

Tel: 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France*

Viatriis Santé

Tél: +33 4 (37 25 75)

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland*

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0)2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija*

Viatriis SIA

Tel: +371 676 055 80

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 0 20 426 3300

Norge*

Viatriis AS

Tlf: 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland*

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige*

Viatriis AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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