

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Kiekvienoje tabletėje yra sitagliptino hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 50 mg sitagliptino (*sitagliptinum*), ir 850 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*).

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

Kiekvienoje tabletėje yra sitagliptino hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 50 mg sitagliptino (*sitagliptinum*), ir 1000 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

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

Rausvos spalvos, kapsulės formos, abipus išgaubta, nuožulniais kraštais tabletė, vienoje tabletės pusėje įspausta „M“, kitoje pusėje – „SM5“. Matmenys: maždaug 20 mm x 10 mm.

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

Persikinės arba rudos spalvos, kapsulės formos, abipus išgaubta, nuožulniais kraštais tabletė, vienoje tabletės pusėje įspausta „M“, kitoje pusėje – „SM7“. Matmenys: maždaug 21 mm x 10 mm.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiems pacientams

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan skirtas vartoti kaip papildomas gydymas kartu su dieta ir fiziniais pratimais gliukozės kontrolei gerinti 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems vien didžiausia toleruojama metformino dozė ar sitagliptino ir metformino derinys yra nepakankamai veiksmingi.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan skirtas vartoti kaip papildomas gydymas kartu su sulfonilurėjos dariniu (kai gydoma trijų vaistų deriniu), dieta ir fiziniais pratimais 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems didžiausios toleruojamos metformino ir sulfonilurėjos darinių dozės yra nepakankamai veiksmingos.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan skirtas vartoti kaip papildomas gydymas trijų vaistinių preparatų deriniu su peroksisominių proliferatorių aktyvuojamų gama receptorių (PPAR $\gamma$ ) agonistu (t. y. tiazolidinedionu) kartu su dieta ir fiziniais pratimais pacientams, kuriems didžiausios toleruojamos metformino ir PPAR $\gamma$  agonisto dozės yra nepakankamai veiksmingos.

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

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

### Dozavimas

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

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

*Pacientai, kuriems vien didžiausia toleruojama metformino dozė glikemija kontroliuojama nepakankamai*

Pacientams, kuriems vien metforminu glikemija kontroliuojama nepakankamai, įprastinė pradinė dozė turi būti tokia, kad būtų vartojama po 50 mg sitagliptino du kartus per parą (visa paros dozė 100 mg) kartu su jau vartojama metformino dozė.

*Pacientai, kuriems keičiamas gydymas sitagliptinu kartu su metforminu*

Pacientams, kuriems keičiamas gydymas sitagliptinu kartu su metforminu, sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinį reikia pradėti vartoti doze, atitinkančia prieš tai vartotų sitagliptino ir metformino dozes.

*Pacientai, kuriems taikant sudėtinę metformino ir sulfonilurėjos darinio terapiją, vartojant didžiausias toleruojamas dozes, glikemija kontroliuojama nepakankamai*

Dozė turi būti tokia, kad būtų vartojama po 50 mg sitagliptino du kartus per parą (visa paros dozė 100 mg) ir metformino dozė, panašią į jau vartojamą. Sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinį skiriant kartu su sulfonilurėjos dariniu, gali reikėti sumažinti sulfonilurėjos darinio dozė, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

*Pacientai, kuriems taikant sudėtinę metformino ir PPAR $\gamma$  agonisto terapiją, vartojant didžiausias toleruojamas dozes, glikemija kontroliuojama nepakankamai*

Dozė turi būti tokia, kad būtų vartojama po 50 mg sitagliptino du kartus per parą (visa paros dozė 100 mg), o metformino dozė būtų panaši į jau vartojamą.

*Pacientai, kuriems taikant sudėtinę insulino ir didžiausios toleruojamos metformino dozės terapiją glikemija kontroliuojama nepakankamai*

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

Kad būtų patogų metforminą dozuoti, sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinys tiekiamas skirtingų stiprumų: 50 mg sitagliptino ir 850 mg arba 1000 mg metformino hidrochlorido.

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

## Ypatingos populiacijos

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

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

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

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

<u>GFG ml/min.</u>	<u>Metforminas</u>	<u>Sitagliptinas</u>
60-89	Didžiausia paros dozė yra 3000 mg. Dėl silpnėjančios inkstų funkcijos galima apsvarstyti galimybę mažinti dozę.	Didžiausia paros dozė yra 100 mg.
45-59	Didžiausia paros dozė yra 2000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	Didžiausia paros dozė yra 100 mg.
30-44	Didžiausia paros dozė yra 1000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	Didžiausia paros dozė yra 50 mg.
$< 30$	Metformino vartoti negalima.	Didžiausia paros dozė yra 25 mg.

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

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

### *Senyvi žmonės*

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

### *Vaikų populiacija*

Sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio negalima vartoti vaikams ir paaugliams nuo 10 iki 17 metų, kadangi jiems veiksmingumas nepakankamas. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose. Sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio poveikis jaunesniems kaip 10 metų vaikams neištirtas.

## Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan reikia vartoti du kartus per parą valgio metu, kad sumažėtų su metformino vartojimu susijusios nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos.

### 4.3 Kontraindikacijos

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

- padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius);
- bet kokio tipo ūminė metabolinė acidozė (pvz., pieno rūgšties acidozė, diabetinė ketoacidozė);
- diabetinė prekomatinė būklė;
- sunkus inkstų nepakankamumas (GFG < 30 ml/min.) (žr. 4.4 skyrių);
- ūminės būklės, dėl kurių gali sutrikti inkstų funkcija, pavyzdžiui:
  - dehidratacija,
  - sunki infekcija,
  - šokas,
  - kontrastinių preparatų, kurių sudėtyje yra jodo, vartojimas į kraujagyslę (žr. 4.4 skyrių);
- ūminė arba lėtinė liga, kuri gali sukelti audinių hipoksiją, pavyzdžiui:
  - širdies veiklos arba kvėpavimo nepakankamumas,
  - neseniai persirgta miokardo infarktas,
  - šokas;
- kepenų funkcijos sutrikimas;
- ūminis apsinuodijimas alkoholiu, alkoholizmas;
- žindymo laikotarpis.

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### Bendrieji įspėjimai

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

#### Ūminis pankreatitas

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

#### Pieno rūgšties acidozė

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

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

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

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

### Inkstų funkcija

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

### Hipoglikemija

Pacientams, kuriems sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinys vartojamas derinant su sulfonilurėjos dariniu arba su insulinu, yra hipoglikemijos pavojus. Todėl gali reikėti sumažinti sulfonilurėjos darinio arba insulino dozę.

### Padidėjusio jautrumo reakcijos

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

### Buliozinis (pūslinis) pemfigoidas

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

### Operacija

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

### Jodo turinčių kontrastinių medžiagų vartojimas

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

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

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

### Vitamino B12 stoka

Vartojant metformino gali sumažėti vitamino B12 koncentracija serume. Sumažėjusios vitamino B12 koncentracijos serume pasireiškimo rizika didėja vartojant didesnes metformino dozes, ilgėjant gydymo trukmei ir (arba) tiems pacientams, kuriems jau yra vitamino B12 stoką galinčių lemti rizikos veiksnių. Įtarus vitamino B12 stoką (pavyzdžiui, pasireiškus anemijai ar neuropatijai), reikia iširti vitamino B12 koncentraciją serume. Pacientams, kuriems yra vitamino B12 stoką galinčių lemti rizikos veiksnių, vitamino B12 koncentraciją serume gali reikėti tirti periodiškai. Gydymą metforminu reikia tęsti tol, kol jis toleruojamas ir neatsiranda kontraindikacijų, o pasireiškus vitamino B12 stokai reikia skirti atitinkamas jo kiekį koreguojančias gydymo priemones, laikantis šiuolaikinių klinikinės praktikos rekomendacijų.

### Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os)

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

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kartotinai vartojančių sitagliptino (50 mg du kartus per parą) ir kartu metformino (1000 mg du kartus per parą), organizme nei sitagliptino, nei metformino farmakokinetika reikšmingai nekito.

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

### Kartu vartoti nerekomenduojama

#### *Alkoholis*

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

#### *Jodo turinčios kontrastinės medžiagos*

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

### Deriniai, kuriuos vartojant reikia imtis atsargumo priemonių

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

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

Gliukokortikoidai (sisteminio ir lokalaus vartojimo), beta<sub>2</sub> adrenoreceptorių agonistai ir diuretikai didina gliukozės kiekį kraujyje. Apie tai reikia informuoti pacientą bei dažniau, ypač pradėdant vartoti tokius vaistinius preparatus, atlikti gliukozės kiekio kraujyje tyrimus. Jei būtina, reikia koreguoti antihiperглиkeminio vaistinio preparato dozę, kai kartu taikomas arba baigiamas gydymas kitu vaistiniu preparatu.

AKF inhibitoriai gali sumažinti gliukozės kiekį kraujyje. Jei būtina, reikia koreguoti antihiperглиkeminio vaistinio preparato dozę, kai kartu taikomas arba baigiamas gydymas kitu vaistiniu preparatu.

#### Kitų vaistinių preparatų poveikis sitagliptinui

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

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

Pernašos tyrimai *in vitro* parodė, kad sitagliptinas yra glikoproteino P ir organinių anijonų transporterio-3 (OAT3) substratas. *In vitro* sitagliptino pernašą, dalyvaujant OAT3, slopino probenecidas, tačiau manoma, kad klinikai reikšmingos sąveikos rizika yra maža. Vartojimas kartu su OAT3 inhibitoriais *in vivo* netirtas.

*Ciklosporinas*. Buvo atliktas tyrimas, kurio metu buvo vertinamas stipraus glikoproteino P inhibitoriaus ciklosporino poveikis sitagliptino farmakokinetikai. Kartu pavartojus vienkartinę geriamąją 100 mg sitagliptino dozę ir vienkartinę geriamąją 600 mg ciklosporino dozę, sitagliptino AUC ir C<sub>max</sub> padidėjo atitinkamai apie 29 % ir 68 %. Šie sitagliptino farmakokinetikos pokyčiai nebuvo laikomi klinikai reikšmingais. Sitagliptino klirensas inkstuose reikšmingai nekito, todėl reikšmingos sąveikos su kitais glikoproteino P inhibitoriais neturėtų pasireikšti.

#### Sitagliptino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

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

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad sitagliptinas CYP450 izofermentų neslopina ir nesužadina. Klinikinių tyrimų metu sitagliptinas reikšmingai nekeitė metformino, gliburido, simvastatino, rozigitazono, varfarino ar geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikos ir tai rodo, kad *in vivo* jo

polinkis į sąveiką su CYP3A4, CYP2C8 ar CYP2C9 substratais bei organinių katijonų pernaša yra mažas. Sitagliptinas *in vivo* gali truputį slopinti glikoproteiną P.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

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

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

Nėštumo metu sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio vartoti negalima. Jei pacientė nori pastoti arba tampa nėščia, gydymą reikia nutraukti ir kiek galima greičiau pakeisti į insuliną.

##### Žindymas

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

##### Vaisingumas

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

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinys gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto vairuojant ar valdant mechanizmus reikia turėti omenyje, kad vartojantiems sitagliptino buvo pastebėtas galvos svaigimas ir mieguistumas.

Be to, pacientus reikia įspėti dėl hipoglikemijos pavojaus, kai sitagliptinas ir metforminas vartojami derinant su sulfonilurėjos dariniais arba kartu su insulinu.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių gydymo sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio tabletėmis tyrimų neatlikta. Vis dėlto buvo įrodytas sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio ir kartu vartojamų sitagliptino bei metformino biologinis ekvivalentiškumas (žr. 5.2 skyrių). Buvo pastebėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant pankreatitą ir padidėjusio jautrumo reakcijas. Derinant su sulfanilurėjos dariniu, hipoglikemija buvo pastebėta 13,8 %, o derinant su insulinu – 10,9 %.

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

###### *Sitagliptinas ir metforminas*

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

**1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis, nustatytas placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu vartojant vien tik sitagliptino ir metformino, ir vaistiniam preparatui esant rinkoje**

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamų reakcijų dažnis
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
trombocitopenija	Retas
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų anafilaksija <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
hipoglikemija <sup>†</sup>	Dažnas
vitamino B12 koncentracijos sumažėjimas ar stoka <sup>†</sup>	Dažnas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
mieguistumas	Nedažnas
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
intersticinė plaučių liga <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
viduriavimas	Nedažnas
pykinimas	Dažnas
vidurių pūtimas	Dažnas
vidurių užkietėjimas	Nedažnas
viršutinės pilvo dalies skausmas	Nedažnas
vėmimas	Dažnas
ūminis pankreatitas <sup>*,†,‡</sup>	Dažnis nežinomas
mirtinas ar nemirtinas hemoraginis ar nekrotizuojantis pankreatitas <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
niežulys <sup>*</sup>	Nedažnas
angioneurozinė edema <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
išbėrimas <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
dilgėlinė <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
vaskulitas odoje <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
eksfoliacinės odos būklės, tarp jų <i>Stevens-Johnson</i> sindromas <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
buliozinis (pūslinis) pemfigoidas <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
artralgija <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
mialgija <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
galūnių skausmas <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
nugaros skausmas <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
artropatija <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamų reakcijų dažnis
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
sutrikusi inkstų funkcija*	Dažnis nežinomas
ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas*	Dažnis nežinomas

\* Nepageidaujamos reakcijos buvo pastebėtos vaistą pateikus į rinką.

† žr. 4.4 skyrių.

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

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

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

#### *Sitagliptinas*

Klinikinių monoterapijos tyrimų metu, vieną kartą per parą vartojant vien tik 100 mg sitagliptino, palyginti su placebo, nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, hipoglikemija, vidurių užkietėjimas ir galvos svaigimas.

Nepageidaujami reiškiniai, nustatyti neatsižvelgiant į priežastinį ryšį su vaistiniu preparatu ir pasireiškę mažiausiai 5 % šių pacientų, buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir nazofaringitas. Be to, sitagliptinu gydytiems pacientams nedažnai buvo pastebėtas osteoartritas ir galūnių skausmas (sitagliptinu gydytiems pacientams pasireiškė > 0,5 % dažniau negu kontrolinėje grupėje).

#### *Metforminas*

Metformino klinikinių tyrimų metu ir jam esant rinkoje apie virškinimo trakto simptomus buvo pranešta labai dažnai. Virškinimo trakto simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir apetito praradimas, dažniausiai pasireiškia gydymo pradžioje ir daugeliu atvejų išnyksta savaime. Su metforminu susijusios papildomos nepageidaujamos reakcijos yra metalo skonis (dažnas), pieno rūgšties acidozė, kepenų funkcijos sutrikimai, hepatitas, dilgėlinė, eritema ir niežulys (labai reti). Dažnio kategorijos pagrįstos informacija, paskelbta metformino preparato charakteristikų santraukoje, skelbiamoje ES.

#### Vaikų populiacija

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

#### *TECOS Širdies ir kraujagyslių saugumo tyrimas*

Į Širdies ir kraujagyslių baigčių vartojant sitagliptino vertinimo tyrimo (TECOS) (angl. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)*) ketinimo gydyti populiaciją įtraukti 7332 pacientai buvo gydomi skiriant sitagliptino 100 mg per parą (arba 50 mg per parą, jeigu pradinis GFG buvo  $\geq 30$  ir  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), o 7339 pacientai vartojo placebo. Abu vaistiniai preparatai buvo paskirti papildomai prie įprastos priežiūros, vykdytos pagal regioninius HbA<sub>1c</sub> ir širdies ir kraujagyslių (ŠK) ligų rizikos veiksnių kontrolės standartus. Bendrasis sunkių nepageidaujamų reiškinų dažnis sitagliptino ir placebo vartojusiems pacientams buvo panašus.

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

1,0 %, o placebo vartojusių – 0,7 %. Patvirtinto pankreatito reiškinių dažnis sitagliptinu gydytų pacientų grupėje buvo 0,3 %, o vartojusių placebo – 0,2 %.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

### **4.9 Perdozavimas**

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

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

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

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

#### Sitagliptinas

##### *Veikimo mechanizmas*

Sitagliptinas yra geriamasis, stiprus ir labai selektyvus fermento dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitorius 2 tipo cukriniam diabetui gydyti. DPP-4 inhibitoriai yra klasė preparatų, pasižyminčių inkretino kiekį didinančiu poveikiu. Sitagliptinas, slopindamas fermentą DPP-4, didina dviejų žinomų aktyvių hormonų inkretinų – į gliukagoną panašaus peptido-1 (GPP-1) ir nuo gliukozės priklausiančio insulintropinio polipeptido (GIP), kiekį. Inkretinai yra endogeninės sistemos, kuri dalyvauja fiziologiniame gliukozės homeostazės reguliavime, dalis. Kai gliukozės koncentracija kraujyje yra normali arba padidėjusi, GPP-1 ir GIP padidina insulino gamybą ir išsiskyrimą iš kasos beta ląstelių. Be to, GPP-1 sumažina gliukagono išsiskyrimą iš kasos alfa ląstelių, dėl to sumažėja gliukozės gamyba kepenyse. Kai gliukozės koncentracija kraujyje maža, insulino išsiskyrimas nestimuliuojamas ir neslopinama gliukagono sekrecija. Sitagliptinas yra stiprus ir labai selektyvus fermento DPP-4

inhibitorius. Terapinė medikamento koncentracija į šį fermentą labai panašių DPP-8 bei DPP-9 fermentų neslopina. Sitagliptinas chemine sandara ir farmakologiniu poveikiu skiriasi nuo GPP-1 analogų, insulino, sulfonilurėjos darinių, meglitinidų, biguanidų, peroksisomų proliferatoriaus aktyvuojamų gama receptorių (PPAR $\gamma$ ) agonistų, gliukozidazės-alfa inhibitorių ir amilino analogų.

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

#### *Klinikinis veiksmingumas ir saugumas*

Apskritai sitagliptinas 2 tipo diabetu sergantiems suaugusiems pacientams pagerino glikemijos kontrolę, ir jį vartojant vieną, ir derinant su kitais vaistiniais preparatais.

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

#### Sitagliptino ir metformino derinio tyrimai

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

24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo faktorinio pradinio gydymo tyrimo metu pacientams, du kartus per parą vartojusiems po 50 mg sitagliptino, jį derinant su metforminu (po 500 mg arba 1000 mg du kartus per parą), reikšmingai pagerėjo glikemijos parametrai, palyginti su tiriamaisiais, kuriems buvo taikyta monoterapija bet kuriuo iš minėtų vaistinių preparatų. Sitagliptino ir metformino deriniu gydytų pacientų kūno svorio sumažėjimas buvo panašus kaip vartojusių vien metformino arba placebo. Tiriamųjų, vartojusių tik sitagliptino, kūno svoris nepakito. Visų grupių tiriamiesiems hipoglikemijos dažnis buvo panašus.

#### Sitagliptino, metformino ir sulfonilurėjos darinio derinio tyrimas

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

#### Sitagliptino, metformino ir PPAR $\gamma$ agonisto derinio tyrimas

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

## Sitagliptino, metformino ir insulino derinio tyrimas

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

**2 lentelė. HbA<sub>1c</sub> rezultatai, gauti placebo kontroliuojamų sudėtinio gydymo sitagliptinu ir metforminu tyrimų metu\***

Tyrimas	Vidutinis pradinis HbA <sub>1c</sub> kiekis (%)	Vidutinis HbA <sub>1c</sub> kiekio (%) pokytis, palyginti su pradiniu	Placebu koreguotas vidutinis HbA <sub>1c</sub> kiekio (%) pokytis (95 % PI)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą metforminu <sup>II</sup> (N = 453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-0,8; -0,5)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą glimepirido ir metformino deriniu <sup>II</sup> (N = 115)	8,3	-0,6 <sup>†</sup>	-0,9 <sup>†,‡</sup> (-1,1; -0,7)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą pioglitazono ir metformino deriniu <sup>II</sup> (N = 152)	8,8	-1,2 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-1,0; -0,5)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą insulinu ir metformino deriniu <sup>II</sup> (N = 223)	8,7	-0,7 <sup>§</sup>	-0,5 <sup>§,‡</sup> (-0,7; -0,4)
Pradinis gydymas (du kartus per parą) <sup>II</sup> : sitagliptinas 50 mg ir metforminas 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†,‡</sup> (-1,8; -1,3)
Pradinis gydymas (du kartus per parą) <sup>II</sup> : sitagliptinas 50 mg ir metforminas 1000 mg (N = 178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†,‡</sup> (-2,3; -1,8)

\* Visų gydytų pacientų populiacija (ketinimo gydyti (angl. *intention-to-treat*) analizė).

<sup>†</sup> Mažiausiųjų kvadratų vidurkiai koreguoti pagal ankstesnę antihiperглиkemiją gydymą ir bazinę reikšmę.

<sup>‡</sup> p < 0,001, palyginti su placebo arba placebo ir sudėtinu gydymu.

<sup>II</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) 24-ąją savaitę.

<sup>II</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) 26-ąją savaitę.

<sup>§</sup> Mažiausiųjų kvadratų vidurkiai koreguoti pagal gydymą insulinu pirmojo vizito metu (mišrus insulinas, palyginti su nemišriu [vidutinės veikimo trukmės arba ilgo veikimo insulinas]) ir bazinę reikšmę.

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

24 savaičių trukmės placebo kontroliuotas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 660 pacientų, buvo skirtas įvertinti insulino organizme tausojantį sitagliptino (100 mg vieną kartą per parą) veiksmingumą ir saugumą, insulino terapijos sustiprinimo laikotarpiu gydymą insuliniu glarginu papildžius sitagliptinu kartu su metforminu (mažiausiai 1500 mg) arba be jo. Prieš pradedant tyrimą vidutinis pacientų, gydomų metforminu, HbA<sub>1c</sub> buvo 8,70 %, vidutinė insulino dozė – 37 TV per parą. Pacientai buvo išmokyti nusistatyti insulino glargino dozę remiantis gliukozės koncentracija nevalgius kraujyje, įdūrus pirštą. 24-ąją savaitę metforminu gydytiems pacientams kasdieninė insulino dozė buvo padidėjusi 19 TV per parą, o placebo gydytiems pacientams – 24 TV per parą. Sitagliptino, metformino ir insulino deriniu gydytų pacientų HbA<sub>1c</sub> buvo sumažėjęs 1,35 %, palyginti su 0,90 % placebo, metformino ir insulino deriniu gydytų pacientų, o skirtumas tarp jų yra -0,45 % (95 % PI: -0,62; -0,29). Hipoglikemijos dažnis sitagliptino, metformino ir insulino deriniu gydytiems pacientams buvo 24,9 %, o placebo, metformino ir insulino deriniu gydytiems pacientams – 37,8 %. Šį skirtumą iš esmės lėmė placebo grupės pacientų, patyrusių tris ar daugiau hipoglikemijos epizodų, didesnė procentinė dalis (9,1 %, palyginti su 19,8 %). Sunkios hipoglikemijos dažnis nesiskyrė.

## Metforminas

### *Veikimo mechanizmas*

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

Metforminas gali veikti trimis būdais:

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

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

### *Klinikinis veiksmingumas ir saugumas*

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

Perspektyvinio atsitiktinių imčių UKPDS (Jungtinės Karalystės perspektyvinio diabeto tyrimo, angl. *UK Prospective Diabetes Study, UKPDS*) tyrimo metu nustatyta ilgalaikė intensyvaus gliukozės kontroliavimo kraujyje nauda sergantiesiems 2 tipo diabetu. Atsavorį turinčių pacientų, kuriems vien dieta buvo neveiksminga, gydymo metforminu rezultatų analizė įrodė, kad:

- metformino vartojusių pacientų grupėje reikšmingai sumažėjo absoliuti bet kokių su cukriniu diabetu susijusių komplikacijų rizika (29,8 atvejo/1000 pacientų metų), palyginti su vien dieta gydytų pacientų grupe (43,3 atvejo/1000 pacientų metų,  $p = 0,0023$ ) ir palyginti sulfonilurėjos dariniais ir insulinu gydytų pacientų grupėmis (40,1 atvejo/1000 pacientų metų,  $p = 0,0034$ );
- reikšmingai sumažėjo su diabetu susijusio mirtingumo absoliuti rizika: 7,5 atvejo/1000 pacientų metų metformino vartojusių pacientų grupėje, palyginti su 12,7 atvejo/1000 pacientų metų vien dieta gydytų pacientų grupėje ( $p = 0,017$ );
- reikšmingai sumažėjo bendrojo mirtingumo absoliuti rizika: 13,5 atvejo/1000 pacientų metų metformino vartojusių pacientų grupėje, palyginti su 20,6 atvejo/1000 pacientų metų vien dieta gydytų pacientų grupėje ( $p = 0,011$ ) ir 18,9 atvejo/1000 pacientų metų sulfonilurėjos dariniais ir insulinu gydytų pacientų grupėmis ( $p = 0,021$ );
- reikšmingai sumažėjo miokardo infarkto absoliuti rizika: 11 atveju/1000 pacientų metų metformino vartojusių pacientų grupėje, palyginti su 18 atveju/1000 pacientų metų vien dieta gydytų pacientų grupėje ( $p = 0,01$ ).

Atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo TECOS ketinimo gydyti populiacijos dydis buvo 14 671 pacientas, kurio HbA<sub>1c</sub> buvo nuo  $\geq 6,5$  iki  $8,0$  %, jie sirgo ŠK liga ir buvo gydomi sitagliptinu (7332) po 100 mg per parą (arba 50 mg per parą, jeigu pradinis GFG buvo  $\geq 30$  ir  $< 50$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) arba placebo (7339), kai abu vaistiniai preparatai buvo paskirti papildomai prie įprastos priežiūros, vykdytos pagal regioninius HbA<sub>1c</sub> ir širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių kontrolės standartus. Pacientai, kurių aGFG buvo  $< 30$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, į šį tyrimą nebuvo įtraukiami. Į tiriamąją populiaciją buvo įtraukti 2004 75 metų ir vyresni pacientai bei 3324 pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi (aGFG  $< 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>).

Šio tyrimo metu bendrasis apytikriai apskaičiuotas vidutinis (SN) HbA<sub>1c</sub> skirtumas tarp sitagliptino ir placebo grupių buvo 0,29 % (0,01), 95 % PI (-0,32; -0,27);  $p < 0,001$ .

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

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

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

	Sitagliptinas 100 mg		Placebas		Rizikos santykis (95 % PI)	p- vertė <sup>†</sup>
	N (%)	Dažnis 100- ui pacientų metų*	N (%)	Dažnis 100- ui pacientų metų*		
<b>Ketinimo gydyti populiacijos analizė</b>						
<b>Pacientų skaičius</b>	<b>7332</b>		<b>7339</b>			
<b>Pagrindinė sudėtinė vertinamoji baigtis</b> (kardiovaskulinė mirtis, nemirtinas miokardo infarktas, nemirtinas insultas ar hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	$< 0,001$

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

\* Dažnis 100-ui pacientų metų apskaičiuotas taip:  $100 \times$  (bendras skaičius pacientų, patyrusių  $\geq 1$  reiškinį tinkamos ekspozicijos laikotarpiu, padalytas iš visų stebėjimo laikotarpio pacientų metų).

† Remiantis *Cox* modeliu, suskirstant pagal regioną. Sudėtinių vertinamųjų baigčių p-vertės atitinka ne prastesnio poveikio testą, kuriuo siekiama įrodyti, kad rizikos santykis yra mažesnis nei 1,3. Visų kitų vertinamųjų baigčių p-vertės atitinka rizikos santykio skirtumų testą.

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

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis 2 tipo cukrinio diabeto indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

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

Nors jungtinė šių dviejų tyrimų duomenų analizė parodė, kad, skiriant sitagliptino ir metformino derinio arba sitagliptino ir metformino XR derinio, po 20 savaičių buvo nustatytas geresnis poveikis HbA<sub>1c</sub> rodmeniui sumažėjimui nei skiriant vien metformino, tačiau kiekvieno atskiro tyrimo rezultatai buvo prieštaringi. Be to, 54-ąją savaitę nebuvo nustatytas didesnis sitagliptino ir metformino derinio arba sitagliptino ir metformino XR derinio poveikis palyginti su vien metformino poveikiu. Todėl sitagliptino ir metformino hidrochlorido derinio negalima vartoti vaikams nuo 10 iki 17 metų, kadangi jiems veiksmingumas nepakankamas (žr. 4.2 skyriaus informaciją apie vartojimą vaikams).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Sitagliptinas ir metforminas

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

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

### Sitagliptinas

#### *Absorbcija*

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

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

#### *Pasiskirstymas*

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

#### *Biotransformacija*

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

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

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

#### *Eliminacija*

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

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

### *Pacientų charakteristikos*

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

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

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

Palyginti su sveikais kontrolinės grupės tiriamaisiais, pacientams, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (GFG nuo  $\geq 60$  ml/min. iki  $< 90$  ml/min.) arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (GFG nuo  $\geq 45$  ml/min. iki  $< 60$  ml/min.), sitagliptino AUC plazmoje rodiklis buvo padidėjęs atitinkamai maždaug 1,2 karto ir 1,6 karto.

Kadangi toks padidėjimo mastas nėra kliniškai reikšmingas, šiems pacientams dozės keisti nereikia.

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

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

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

### *Senyvi žmonės*

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

### *Vaikų populiacija*

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

### *Kitų grupių pacientai*

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

## Metforminas

### *Absorbcija*

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

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

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

### *Pasiskirstymas*

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

### *Biotransformacija*

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

### *Eliminacija*

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

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Sitagliptino ir metformino derinio tyrimų su gyvūnais neatlikta.

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

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

### Sitagliptinas

Toksinis poveikis graužikų inkstams ir kepenims pasireiškė tada, kai sisteminė vaistinio preparato ekspozicija buvo 58 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme. Poveikio nesukelianti ekspozicija graužikų organizme buvo 19 kartų didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme. Žiurkėms, kurių organizme medikamento ekspozicija buvo 67 kartus didesnė už terapinę ekspoziciją, nustatyta priešakinių dantų anomalijų; remiantis 14 savaičių trukmės tyrimais su žiurkėmis, šio poveikio nesukelianti ekspozicija buvo 58 kartus didesnė už terapinę ekspoziciją. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma. Šunims, kurių organizme susidariusi ekspozicija buvo 23 kartus didesnė už terapinę ekspoziciją, atsirado laikinų su gydymu susijusių simptomų, kai kurie iš jų rodė toksinį poveikį nervų sistemai, pvz., kvėpavimas prasižiojus, seilėtekis, vėmimas baltomis putomis, ataksija, drebulys, aktyvumo sumažėjimas ir (arba) kuprota laikysena. Be to, histologiniu tyrimu nustatyta labai lengva ar lengva skeleto raumenų degeneracija, kai medikamento dozės lėmė sisteminę ekspoziciją, kuri buvo

maždaug 23 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme. Poveikio nesukelianti ekspozicija buvo 6 kartus didesnė už terapinę ekspoziciją.

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

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

Tyrimų su žiurkėmis metu nepageidaujamų reakcijų vystymuisi prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiu nepastebėta.

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

## Metforminas

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

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė  
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Natrio laurilsulfatas  
Povidonas  
Natrio stearilfumaratas

#### Plėvelė

*Sitagliptino/ metformino hidroklorido 50 mg/850 mg plėvelė dengtos tabletės*

Polivinilo alkoholis  
Makrogolis  
Talkas  
Titano dioksidas (E171)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)

*Sitagliptino/ metformino hidrochlorido 50 mg/1000 mg plėvelė dengtos tabletės*

Polivinilo alkoholis  
Makrogolis  
Talkas  
Titano dioksidas (E171)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Juodasis geležies oksidas (E172)

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

PVC/PE/PVdC – Al lizdinės plokštelės

Lizdinės plokštelės, kuriose yra 14, 56, 98 arba 196 plėvele dengtos tabletės, ir sudėtinė pakuotė, kurioje yra 196 (2 pakuotės po 98) plėvele dengtos tabletės.

Dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 14 x 1, 56 x 1 arba 60 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai

DTPE buteliukai su baltu nepermatomu polipropileno užsukamuoju dangteliu su aliuminio indukcinio sandarinimo įdėklų

Buteliukai, kuriuose yra 90 arba 196 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

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

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 plėvele dengtos tabletės

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2022 m. vasario 16 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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

## **II PRIEDAS**

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

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

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

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

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

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, 2900 Komárom  
Vengrija

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

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

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

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

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**Išorinė kartono dėžutė lizdinėms plokštelėms ir buteliukui**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

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

sitagliptinum/metformini hydrochloridum

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

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

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

Lizdinė plokštelė:

14 plėvele dengtų tablečių

56 plėvele dengtos tabletės

196 plėvele dengtos tabletės

14 x 1 plėvele dengta tabletė

56 x 1 plėvele dengta tabletė

60 x 1 plėvele dengta tabletė

98 plėvele dengtos tabletės

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 196 (2 pakuotės po 98) plėvele dengtos tabletės

Buteliukas:

90 plėvele dengtų tablečių

196 plėvele dengtos tabletės

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

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

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. SERIJOS NUMERIS**

Lot

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

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**Tarpinė kartono dėžutė lizdinių plokštelių sudėtinei pakuotei (2 pakuotėms) – be mėlynojo langelio**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

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

sitagliptinum/metformini hydrochloridum

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

Kiekvienoje tabletėje yra sitagliptino hydrochlorido monohidrato, atitinkančio 50 mg sitagliptino, ir 850 mg metformino hydrochlorido.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

98 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai neparduodama.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1619/018

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

Duomenys nebūtini.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

Duomenys nebūtini.

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**Buteliuko etiketė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

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

sitagliptinum/metformini hydrochloridum

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

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

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

90 plėvele dengtų tablečių

196 plėvele dengtos tabletės

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ**

**Lizdinė plokštelė ir perforuota dalomoji lizdinė plokštelė**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg tabletės

sitagliptinum/metformini hydrochloridum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Mylan Ireland Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**Išorinė kartono dėžutė lizdinėms plokštelėms ir buteliukui**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

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

sitagliptinum/metformini hydrochloridum

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

Kiekvienoje tabletėje yra sitagliptino hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 50 mg sitagliptino, ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

Lizdinė plokštelė:

14 plėvele dengtų tablečių

56 plėvele dengtos tabletės

196 plėvele dengtos tabletės

14 x 1 plėvele dengta tabletė

56 x 1 plėvele dengta tabletė

60 x 1 plėvele dengta tabletė

98 plėvele dengtos tabletės

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 196 (2 pakuotės po 98) plėvele dengtos tabletės

Buteliukas:

90 plėvele dengtų tablečių

196 plėvele dengtos tabletės

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

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

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. SERIJOS NUMERIS**

Lot

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

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**Tarpinė kartono dėžutė lizdinių plokštelių sudėtinei pakuotei (2 pakuotėms) – be mėlynojo langelio**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

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

sitagliptinum/metformini hydrochloridum

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

Kiekvienoje tabletėje yra sitagliptino hydrochlorido monohidrato, atitinkančio 50 mg sitagliptino, ir 1000 mg metformino hydrochlorido.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

98 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai neparduodama.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1619/020

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

Duomenys nebūtini.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

Duomenys nebūtini.

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**Buteliuko etiketė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

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

sitagliptinum/metformini hydrochloridum

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

Kiekvienoje tabletėje yra sitagliptino hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 50 mg sitagliptino, ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

90 plėvele dengtų tablečių

196 plėvele dengtos tabletės

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ**

**Lizdinė plokštelė ir perforuota dalomoji lizdinė plokštelė**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg tabletės

sitagliptinum/metformini hydrochloridum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Mylan Ireland Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės** sitagliptinas ir metformino hidrochloridas (*sitagliptinum/metformini hydrochloridum*)

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

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

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

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

#### **1. Kas yra Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan ir kam jis vartojamas**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan sudėtyje yra du skirtingi vaistai, vadinami sitagliptinu ir metforminu.

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

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

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

#### **Kas yra 2 tipo cukrinis diabetas?**

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

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

##### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan vartoti draudžiama**

- jeigu yra alergija sitagliptinui arba metforminui, arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra labai susilpnėjusi inkstų funkcija;

- jeigu sergate nekontroliuojamu diabetu ir yra, pvz., sunki hiperglikemija (didelis gliukozės kiekis kraujyje), pasireiškia pykinimas, vėmimas, viduriavimas, greitas svorio kritimas, pieno rūgšties acidozė (žr. „Pieno rūgšties acidozės rizika“ toliau) arba ketoacidozė. Ketoacidozė yra būklė, kai kraujyje kaupiasi medžiagos, vadinamos „ketoniniais kūnais“, ji gali sukelti diabetinę prekomą. Simptomai gali būti pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, mieguistumas arba neįprastas vaisių kvapas iš burnos;
- jeigu yra sunki infekcija arba skysčio trūkumas organizme;
- jeigu numatoma atlikti rentgenologinį tyrimą, kurio metu Jums bus suleista dažo. Jums reikės nevartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan rentgenologinio tyrimo metu ir 2 ar daugiau dienų po jo, kiek nurodys gydytojas, atsižvelgdamas į Jūsų inkstų funkciją;
- jeigu neseniai patyrėte širdies priepuolį arba yra sunkių kraujotakos sutrikimų, tokių kaip šokas arba pasunkėjęs kvėpavimas;
- jeigu kepenų funkcija sutrikusi;
- jeigu nesaikingai vartojate alkoholio (arba kiekvieną dieną, arba tik retkarčiais);
- jeigu maitinate krūtimi.

Jeigu bet kuris iš išvardytų punktų Jums tinka, Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan nevartokite ir pasitarkite su gydytoju apie kitus Jūsų diabeto gydymo būdus. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Buvo pastebėta, kad kai kurie Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan vartoję pacientai susirgo kasos uždegimu (pankreatitu) (žr. 4 skyrių).

Jeigu Jums netikėtai ant odos susidaro pūslių, tai gali būti pūsliu pemfigoidu vadinamos būklės požymis. Gydytojas gali Jums nurodyti nutraukti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan vartojimą.

### **Pieno rūgšties acidozės rizika**

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

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

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

**Nustokite vartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią liginę, jeigu Jums pasireiškė pieno rūgšties acidozės simptomų**, nes ši būklė gali sukelti komą.

Pieno rūgšties acidozės simptomai gali būti:

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

Pieno rūgšties acidozė yra sutrikimas, kai būtina skubi pagalba ir pacientas turi būti gydomas liginėje.

Prieš pradėdami vartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku:

- jeigu sergate ar sirgote kasos liga (pavyzdžiui, pankreatitu);
- jeigu Jums yra arba buvo tulžies pūslės akmenys, priklausomybė nuo alkoholio ar labai daug trigliceridų (tam tikros rūšies riebalų) kraujyje. Šios būklės gali padidinti tikimybę susirgti pankreatitu (žr. 4 skyrių);
- jeigu sergate 1 tipo cukriniu diabetu. Kartais jis vadinamas nuo insulino priklausomu cukriniu diabetu;
- jeigu yra arba buvo padidėjusio jautrumo reakcija sitagliptinui, metforminui arba sitagliptinui ir metformino hidrochloridui (žr. 4 skyrių);
- jeigu kartu su sitagliptino ir metformino hidrochlorido deriniu vartojate sulfonilurėjos darinio arba insulino, kurie yra vaistai cukriniui diabetui gydyti, nes gali per daug sumažėti cukraus kiekis kraujyje (pasireikšti hipoglikemija); gydytojas gali sumažinti vartojamo sulfonilurėjos darinio arba insulino dozę.

Jeigu Jums reikia atlikti didelę operaciją, turite nevartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan procedūros metu ir kurį laiką po procedūros. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan.

Jeigu nesate tikri, ar kuris iš išvardytų punktų Jums tinka, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku prieš pradėdami vartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan.

Jeigu esate senyvo amžiaus ir (arba) Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydymo Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan metu gydytojas tikrins Jūsų inkstų funkciją mažiausiai kartą per metus arba dažniau.

### **Vaikams ir paaugliams**

Jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams šio vaisto vartoti negalima.

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

### **Kiti vaistai ir Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

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

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

- uždegiminėms ligoms, tokioms kaip astma ar artritas, gydyti vartojamus (geriamuosius, įkvėpiamuosius ar leidžiamuosius) vaistus (kortikosteroidus);
- vaistus, kurie skatina šlapimo gamybą (diuretikus);
- vaistus, vartojamus skausmui ir uždegimui gydyti (NVNU ir COX-2 inhibitorius, pvz., ibuprofeną ir celekoksibą);
- tam tikrus vaistus padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti (AKF inhibitorius ir angiotenzino II receptorių blokatorius);
- specifinius vaistus bronchų astmos gydymui (beta simpatomimetikus);
- jodo turinčias kontrastines medžiagas arba vaistus, kurių sudėtyje yra alkoholio;
- kai kuriuos skrandžio ligoms gydyti vartojamus vaistus, tokius kaip cimetidinas;
- ranolaziną, krūtinės anginai gydyti vartojamą vaistą;
- dolutegravirą, ŽIV infekcijai gydyti vartojamą vaistą;

- vandetanibą, tam tikram skydliaukės vėžiui (meduliniam skydliaukės vėžiui) gydyti vartojamą vaistą;
- digoksiną (nereguliariam širdies plakimui ir kitiems širdies veiklos sutrikimams gydyti). Kol vartosite Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, gali reikėti tikrinti digoksino koncentraciją Jūsų kraujyje.

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan vartojimas su alkoholiu**

Vartodami Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan venkite piktnaudžiauti alkoholiu, nes tai gali padidinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

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

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

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

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

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan sudėtyje yra natrio**

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

## **3. Kaip vartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

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

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

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

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

### **Ką daryti pavartojus per didelę Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan dozę?**

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

### **Pamiršus pavartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

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

### **Nustojus vartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

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

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

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

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

Pastebėję bet kurį iš žemiau išvardytų sunkių šalutinių poveikių, Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan NEBEVARTOKITE bei nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- stiprus nepraeinantis pilvo skausmas (skrandžio srityje), kuris gali plisti į nugarą, lydimas pykinimo ar vėmimo arba be to, nes tai galėtų būti kasos uždegimo (pankreatito) požymiai.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan gali sukelti labai retą (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių), tačiau labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“). Tokiu atveju turite **nustoti vartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan ir nedelsdami kreiptis į gydytoją arba artimiausią ligoninę**, nes pieno rūgšties acidozės gali sukelti komą.

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

Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems metforminą vartojusiems pacientams, pradėjusiems vartoti sitagliptino:

dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių): mažas cukraus kiekis kraujyje, pykinimas, vidurių pūtimas, vėmimas;

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

Kai kuriems pacientams, pradėjusiems vartoti sitagliptino ir metformino derinį, atsirado viduriavimas, pykinimas, vidurių pūtimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio skausmas ar vėmimas (dažni sutrikimai).

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

labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 žmonių): mažas cukraus kiekis kraujyje;

dažnas: vidurių užkietėjimas.

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

dažnas: rankų arba kojų patinimas.

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

labai dažnas: mažas cukraus kiekis kraujyje;

nedažnas: burnos džiūvimas, galvos skausmas.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems pacientams, klinikinių tyrimų metu vartojusiems tik sitagliptiną (vieną iš Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan vaistinių medžiagų), arba po vaisto

registracijos vartojusiems Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan ar sitagliptiną vieną ar kartu su kitais vaistais nuo diabeto:

dažnas: mažas cukraus kiekis kraujyje, galvos skausmas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, užsikimšusi arba varvanti nosis ir kartu gerklės skausmas, osteoartritas, rankos ar kojos skausmas;

nedažnas: galvos svaigimas, vidurių užkietėjimas, niežulys;

retas: sumažėjęs trombocitų skaičius;

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

Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems pacientams, vartojusiems vien metformino:

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

dažnas: metalo skonis burnoje, sumažėjusi arba žema vitamino B12 koncentracija kraujyje (kurios simptomai gali būti ypatingai ryškūs nuovargis, skaudantis ir paraudęs liežuvis (glositas), dilgčiojimo pojūtis galūnėse (parestezijos) arba blyški ar pageltusi oda). Gydytojas gali nurodyti atlikti tam tikrus tyrimus, kad galėtų išsiaiškinti šių Jūsų patiriamų simptomų priežastis, kadangi kai kurie iš šių simptomų taip pat gali būti nulemti diabeto ar kitų nesusijusių sveikatos sutrikimų;

labai retas: hepatitas (kepenų sutrikimas), dilgėlinė, odos paraudimas (išbėrimas) arba niežulys.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan sudėtis**

- Veikliosios medžiagos yra sitagliptinas ir metforminas.
  - Kiekvienoje 50 mg/850 mg plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra sitagliptino hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 50 mg sitagliptino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, kroskarmeliozės natrio druska, natrio laurilsulfatas, povidonas, natrio stearilfumaratas, polivinilo alkoholis, makrogolis, talkas, titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172) ir geltonasis geležies oksidas (E172). Žr. 2 skyrių „Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan sudėtyje yra natrio“.

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje**

50 mg/850 mg tabletė yra rausvos spalvos, kapsulės formos, abipus išgaubta, nuožulniais kraštais tabletė, vienoje tabletės pusėje įspausta „M“, kitoje pusėje – „SM5“.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan tiekiamas:

- lizdinių plokštelių pakuotėmis, kuriose yra 14, 56, 98 arba 196 plėvele dengtos tabletės,
- sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra 196 (2 pakuotės po 98) plėvele dengtos tabletės,
- dalomosiomis lizdinių plokštelių pakuotėmis, kuriose yra 14 x 1, 56 x 1 arba 60 x 1 plėvele dengta tabletė,
- buteliukų pakuotėmis, kuriose yra 90 arba 196 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas (-ai)**

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

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

Viatrix  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 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)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Viatrix Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

#### **Danmark\***

Viatrix ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

#### **Nederland**

Mylan BV  
Tel: + 31 (0)20 426 3300

#### **Eesti\***

Viatrix OÜ  
Tel: + 372 6363 052

#### **Norge\***

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**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 00

**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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

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

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės** sitagliptinas ir metformino hidrochloridas (*sitagliptinum/metformini hydrochloridum*)

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

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

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

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

#### **1. Kas yra Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan ir kam jis vartojamas**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan sudėtyje yra du skirtingi vaistai, vadinami sitagliptinu ir metforminu.

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

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

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

#### **Kas yra 2 tipo cukrinis diabetas?**

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

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

##### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan vartoti draudžiama**

- jeigu yra alergija sitagliptinui arba metforminui, arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra labai susilpnėjusi inkstų funkcija;

- jeigu sergate nekontroliuojamu diabetu ir yra, pvz., sunki hiperglikemija (didelis gliukozės kiekis kraujyje), pasireiškia pykinimas, vėmimas, viduriavimas, greitas svorio kritimas, pieno rūgšties acidozė (žr. „Pieno rūgšties acidozės rizika“ toliau) arba ketoacidozė. Ketoacidozė yra būklė, kai kraujyje kaupiasi medžiagos, vadinamos „ketoniniais kūnais“, ji gali sukelti diabetinę prekomą. Simptomai gali būti pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, mieguistumas arba neįprastas vaisių kvapas iš burnos;
- jeigu yra sunki infekcija arba skysčio trūkumas organizme;
- jeigu numatoma atlikti rentgenologinį tyrimą, kurio metu Jums bus suleista dažo. Jums reikės nevartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan rentgenologinio tyrimo metu ir 2 ar daugiau dienų po jo, kiek nurodys gydytojas, atsižvelgdamas į Jūsų inkstų funkciją;
- jeigu neseniai patyrėte širdies priepuolį arba yra sunkių kraujotakos sutrikimų, tokių kaip šokas arba pasunkėjęs kvėpavimas;
- jeigu kepenų funkcija sutrikusi;
- jeigu nesaikingai vartojate alkoholio (arba kiekvieną dieną arba tik retkarčiais);
- jeigu maitinate krūtimi.

Jeigu bet kuris iš išvardytų punktų Jums tinka, Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan nevartokite ir pasitarkite su gydytoju apie kitus Jūsų diabeto gydymo būdus. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Buvo pastebėta, kad kai kurie Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan vartoję pacientai susirgo kasos uždegimu (pankreatitu) (žr. 4 skyrių).

Jeigu Jums netikėtai ant odos susidaro pūslių, tai gali būti pūsliu pemfigoidu vadinamos būklės požymis. Gydytojas gali Jums nurodyti nutraukti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan vartojimą.

### **Pieno rūgšties acidozės rizika**

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

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

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

**Nustokite vartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią liginę, jeigu Jums pasireiškė pieno rūgšties acidozės simptomų**, nes ši būklė gali sukelti komą.

Pieno rūgšties acidozės simptomai gali būti:

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

Pieno rūgšties acidozė yra sutrikimas, kai būtina skubi pagalba ir pacientas turi būti gydomas liginėje.

Prieš pradėdami vartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku:

- jeigu sergate ar sirgote kasos liga (pavyzdžiui, pankreatitu);
- jeigu Jums yra arba buvo tulžies pūslės akmenys, priklausomybė nuo alkoholio ar labai daug trigliceridų (tam tikros rūšies riebalų) kraujyje. Šios būklės gali padidinti tikimybę susirgti pankreatitu (žr. 4 skyrių);
- jeigu sergate 1 tipo cukriniu diabetu. Kartais jis vadinamas nuo insulino priklausomu cukriniu diabetu;
- jeigu yra arba buvo padidėjusio jautrumo reakcija sitagliptinui, metforminui arba sitagliptinui ir metformino hidrochloridui (žr. 4 skyrių);
- jeigu kartu su sitagliptino ir metformino hidrochlorido deriniu vartojate sulfonilurėjos darinio arba insulino, vaistų cukriniui diabetui gydyti, nes gali per daug sumažėti cukraus kiekis kraujyje (pasireiškšti hipoglikemija); gydytojas gali sumažinti vartojamo sulfonilurėjos darinio arba insulino dozę.

Jeigu Jums reikia atlikti didelę operaciją, turite nevartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan procedūros metu ir kurį laiką po procedūros. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan.

Jeigu nesate tikri, ar kuris iš išvardytų punktų Jums tinka, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku prieš pradėdami vartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan.

Jeigu esate senyvo amžiaus ir (arba) Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydymo Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan metu gydytojas tikrins Jūsų inkstų funkciją mažiausiai kartą per metus arba dažniau.

### **Vaikams ir paaugliams**

Jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams šio vaisto vartoti negalima.

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

### **Kiti vaistai ir Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

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

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

- uždegiminėms ligoms, tokioms kaip astma ar artritas, gydyti vartojamus (geriamuosius, įkvėpiamuosius ar leidžiamuosius) vaistus (kortikosteroidus);
- vaistus, kurie skatina šlapimo gamybą (diuretikus);
- vaistus, vartojamus skausmui ir uždegimui gydyti (NVNU ir COX-2 inhibitorius, pvz., ibuprofeną ir celekoksibą);
- tam tikrus vaistus padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti (AKF inhibitorius ir angiotenzino II receptorių blokatorius);
- specifinius vaistus bronchų astmos gydymui (beta simpatomimetikus);
- jodo turinčias kontrastines medžiagas arba vaistus, kurių sudėtyje yra alkoholio;
- kai kuriuos skrandžio ligoms gydyti vartojamus vaistus, tokius kaip cimetidinas;
- ranolaziną, krūtinės anginai gydyti vartojamą vaistą;
- dolutegravirą, ŽIV infekcijai gydyti vartojamą vaistą;

- vandetanibą, tam tikram skydliaukės vėžiui (meduliniam skydliaukės vėžiui) gydyti vartojamą vaistą;
- digoksiną (nereguliariam širdies plakimui ir kitiems širdies veiklos sutrikimams gydyti). Kol vartosite Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, gali reikėti tikrinti digoksino koncentraciją Jūsų kraujyje.

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan vartojimas su alkoholiu**

Vartodami Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan venkite piktnaudžiauti alkoholiu, nes tai gali padidinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

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

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

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

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

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan sudėtyje yra natrio**

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

## **3. Kaip vartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

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

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

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

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

### **Ką daryti pavartojus per didelę Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan dozę?**

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

### **Pamiršus pavartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

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

### **Nustojus vartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

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

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

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

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

Pastebėję bet kurį iš žemiau išvardytų sunkių šalutinių poveikių, Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan NEBEVARTOKITE bei nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- stiprus nepraeinantis pilvo skausmas (skrandžio srityje), kuris gali plisti į nugarą, lydimas pykinimo ar vėmimo arba be to, nes tai galėtų būti kasos uždegimo (pankreatito) požymiai.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan gali sukelti labai retą (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių), tačiau labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“). Tokiu atveju turite **nustoti vartoti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan ir nedelsdami kreiptis į gydytoją arba artimiausią ligoninę**, nes pieno rūgšties acidozės gali sukelti komą.

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

Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems metforminą vartojusiems pacientams, pradėjusiems vartoti sitagliptino:

dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių): mažas cukraus kiekis kraujyje, pykinimas, vidurių pūtimas, vėmimas;

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

Kai kuriems pacientams, pradėjusiems vartoti sitagliptino ir metformino derinį, atsirado viduriavimas, pykinimas, vidurių pūtimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio skausmas ar vėmimas (dažni sutrikimai).

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

labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 žmonių): mažas cukraus kiekis kraujyje;

dažnas: vidurių užkietėjimas.

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

dažnas: rankų arba kojų patinimas.

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

labai dažnas: mažas cukraus kiekis kraujyje;

nedažnas: burnos džiūvimas, galvos skausmas.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems pacientams, klinikinių tyrimų metu vartojusiems tik sitagliptiną (vieną iš Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan vaistinių medžiagų), arba po vaisto

registracijos vartojusiems Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan ar sitagliptiną vieną ar kartu su kitais vaistais nuo diabeto:

dažnas: mažas cukraus kiekis kraujyje, galvos skausmas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, užsikimšusi arba varvanti nosis ir kartu gerklės skausmas, osteoartritas, rankos ar kojos skausmas;

nedažnas: galvos svaigimas, vidurių užkietėjimas, niežulys;

retas: sumažėjęs trombocitų skaičius;

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

Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems pacientams, vartojusiems vien metformino:

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

dažnas: metalo skonis burnoje, sumažėjusi arba žema vitamino B12 koncentracija kraujyje (kurios simptomai gali būti ypatingai ryškus nuovargis, skaudantis ir paraudęs liežuvis (glositas), dilgčiojimo pojūtis galūnėse (parestezijos) arba blyški ar pageltusi oda). Gydytojas gali nurodyti atlikti tam tikrus tyrimus, kad galėtų išsiaiškinti šių Jūsų patiriamų simptomų priežastis, kadangi kai kurie iš šių simptomų taip pat gali būti nulemti diabeto ar kitų nesusijusių sveikatos sutrikimų;

labai retas: hepatitas (kepenų sutrikimas), dilgėlinė, odos paraudimas (išbėrimas) arba niežulys.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan sudėtis**

- Veikliosios medžiagos yra sitagliptinas ir metforminas.
  - Kiekvienoje 50 mg/1000 mg plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra sitagliptino hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 50 mg sitagliptino, ir 1000 mg metformino hidrochlorido.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, kroskarmeliozės natrio druska, natrio laurilsulfatas, povidonas, natrio stearilfumaratas, polivinilo alkoholis, makrogolis, talkas, titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172) ir juodasis geležies oksidas (E172). Žr. 2 skyrių „Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan sudėtyje yra natrio“.

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje**

50 mg/1000 mg tabletė yra persikinės arba rudos spalvos, kapsulės formos, abipus išgaubta, nuožulniais kraštais tabletė, vienoje tabletės pusėje įspausta „M“, kitoje pusėje – „SM7“.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan tiekiamas:

- lizdinių plokštelių pakuotėmis, kuriose yra 14, 56, 98 arba 196 plėvele dengtos tabletės,
- sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra 196 (2 pakuotės po 98) plėvele dengtos tabletės,
- dalomosiomis lizdinių plokštelių pakuotėmis, kuriose yra 14 x 1, 56 x 1 arba 60 x 1 plėvele dengta tabletė,
- buteliukų pakuotėmis, kuriose yra 90 arba 196 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **Registruotojas**

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

#### **Gamintojas (-ai)**

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

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

Viatrix  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 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)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Viatrix Healthcare Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

#### **Danmark\***

Viatrix ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

#### **Nederland**

Mylan BV  
Tel: + 31 (0)20 426 3300

#### **Eesti\***

Viatrix OÜ  
Tel: + 372 6363 052

#### **Norge\***

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**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 00

**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 Healthcare SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

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