

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN 50 mg/850 mg филмирани таблетки  
Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN 50 mg/850 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа ситаглиптинов фумарат, еквивалентен на 50 mg ситаглиптин (sitagliptin), и 850 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

*Помощни вещества с известно действие*

Всяка филмирана таблетка съдържа 6,9 mg хидрогенирано рициново масло.

Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа ситаглиптинов фумарат, еквивалентен на 50 mg ситаглиптин (sitagliptin), и 1 000 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

*Помощни вещества с известен ефект*

Всяка филмирана таблетка съдържа 8,0 mg хидрогенирано рициново масло.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN 50 mg/850 mg филмирани таблетки

Розова филмирана таблетка с форма на капсула, приблизителни размери 20 mm x 10 mm x 6 mm, с вдлъбнато релефно означение "SC1" от едната страна.

Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Кафява до червено-кафява филмирана таблетка с форма на капсула, приблизителни размери 22 mm x 11 mm x 7 mm, с вдлъбнато релефно означение "SC7" от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

При възрастни пациенти със захарен диабет тип 2:

Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN е показан като допълнение към диета и упражнения за подобряване на гликемичния контрол при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с максималната поносима за тях доза метформин самостоятелно или които вече се лекуват с комбинация от ситаглиптин и метформин.

Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN е показан в комбинация със сулфониурейни производни (т.е. тройно комбинирано лечение) като допълнение към диета и упражнения при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с максималната поносима за тях доза метформин и сулфониурей.

Ситаглиптин/Метформин хидрохлорид SUN е показан като тройно комбинирано лечение с пероксизомен пролифератор-активиран рецептор гама (PPAR $\gamma$ ) агонист (т.е. тиазолидиндион) като допълнение към диета и упражнения при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с максималната поносима за тях доза метформин и PPAR $\gamma$  агонист.

Ситаглиптин/Метформин хидрохлорид SUN също е показан като допълнение към инсулин (т.е. тройно комбинирано лечение) като допълнение към диетата и упражненията за подобряване на гликемичния контрол при пациенти, когато постоянната доза на инсулин и метформин самостоятелно не осигурява адекватен гликемичен контрол.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Дозировката на антихипергликемичното лечение със ситаглиптин/метформин хидрохлорид трябва да бъде индивидуализирана на базата на настоящия режим на пациента, ефективността и толерантността, като не се превишават максималната препоръчвана дневна доза от 100 mg ситаглиптин.

*Възрастни с нормална бъбречна функция (GFR  $\geq$  90 ml/мин)*

При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с максималната поносима доза метформин като монотерапия

При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с метформин самостоятелно, обичайната начална доза трябва да достави ситаглиптин в доза 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) плюс дозата метформин, която вече е приемана.

При пациенти, които преминават от едновременно прилагане на ситаглиптин и метформин

При пациенти, които преминават от едновременно прилагане на ситаглиптин и метформин, лечението със ситаглиптин/метформин хидрохлорид трябва да се започне с дозата ситаглиптин и метформин, която вече е приемана.

При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с двойно комбинирано лечение с максималната поносима доза метформин и сулфонилурейно производно

Дозата трябва да достави ситаглиптин в доза 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) и доза метформин, подобна на дозата, която вече е приемана. Когато ситаглиптин/метформин хидрохлорид се използва в комбинация със сулфонилурейя, може да се наложи употребата на по-ниска доза сулфонилурейя, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точка 4.4).

При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с двойно комбинирано лечение с максималната поносима доза метформин и PPAR $\gamma$  агонист

Дозата трябва да достави ситаглиптин в доза 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) и доза метформин, подобна на дозата, която вече е приемана.

При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с двойно комбинирано лечение с инсулин и максималната поносима доза метформин

Дозата трябва да достави ситаглиптин в доза 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) и доза метформин, подобна на дозата, която вече е приемана. Когато ситаглиптин/метформин хидрохлорид се използва в комбинация с инсулин, ниската доза инсулин може да е необходима за редуциране на риска от хипогликемия (вж. точка 4.4).

За различните дози метформин Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN се предлага с количества на активните вещества 50 mg ситаглиптин и 850 mg метформинов хидрохлорид или 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

Всички пациенти трябва да продължат препоръчаната им диета с адекватно разпределение на приема на въглехидрати през деня.

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация [GFR]  $\geq$  60 ml/мин). Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, трябва да се направи оценка на GFR стойностите, а след това - поне веднъж годишно. При пациенти с повишен риск от по-нататъшно прогресиране на бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст трябва по-често да се прави оценка на бъбречната функция, например на всеки 3-6 месеца.

За предпочитане е максималната дневна доза метформин да бъде разделена на 2-3 дневни дози. Фактори, които могат да увеличат риска от лактатна ацидоза (вж. точка 4.4), трябва да бъдат преразгледани, преди да се обмисли започването на лечение с метформин при пациенти с GFR < 60 ml/мин.

Ако не е достъпна дозова форма на ситаглиптин/метформинов хидрохлорид с адекватно количество на активното вещество, вместо комбинация с фиксирани дози трябва да се използват отделните монокомпоненти.

**Табл. 1 Адаптиране на дозата при популация с бъбречно увреждане**

<u>GFR ml/мин</u>	<u>Метформин</u>	<u>Ситаглиптин</u>
60-89	Максималната дневна доза е 3 000 mg. Може да се обмисли понижаване на дозата във връзка с намаляването на бъбречната функция.	Максималната дневна доза е 100 mg.
45-59	Максималната дневна доза е 2 000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	Максималната дневна доза е 100 mg.
30-44	Максималната дневна доза е 1 000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	Максималната дневна доза е 50 mg.
< 30	Метформин е противопоказан.	Максималната дневна доза е 25 mg.

##### *Чернодробно увреждане*

Ситаглиптин/метформинов хидрохлорид не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

##### *Старческа възраст*

Тъй като метформин и ситаглиптин се екскретират чрез бъбреците, ситаглиптин/метформинов хидрохлорид трябва да се използва с повишено внимание при напредване на възрастта. Необходимо е мониториране на бъбречната функция, за да се подпомогне предпазването от свързаната с метформин лактатна ацидоза, най-вече в старческа възраст (вж. точки 4.3 и 4.4).

### Педиатрична популация

Ситаглиптин/метформинов хидрохлорид не трябва да се използва при деца и юноши на възраст от 10 до 17 години поради недостатъчна ефикасност. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2. Ситаглиптин/метформинов хидрохлорид не е проучван при педиатрични пациенти на възраст под 10 години.

### Начин на приложение

Перорално приложение

Ситаглиптин/метформинов хидрохлорид трябва да се приема два пъти дневно с храна за намаляване на нежеланите реакции от страна на стомашно-чревния тракт, свързани с метформин.

### **4.3 Противопоказания**

Ситаглиптин/метформинов хидрохлорид е противопоказан при пациенти със:

- свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. точки 4.4 и 4.8);
- всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза);
- диабетна прекома;
- тежка бъбречна недостатъчност (GFR < 30 ml/мин) (вж. точка 4.4);
- остри състояния с възможност да изменят бъбречната функция като:
  - дехидратация,
  - тежки инфекции,
  - шок,
  - вътресъдово приложение на йодирани контрастни вещества (вж. точка 4.4);
- остро или хронично заболяване, което може да причини хипоксия на тъканите като:
  - сърдечна или респираторна недостатъчност,
  - скорошен миокарден инфаркт,
  - шок;
- чернодробно увреждане;
- остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм;
- кърмене.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи

Ситаглиптин/метформинов хидрохлорид не трябва да се използва при пациенти с диабет тип 1 и не трябва да си използва за лечение на диабетна кетоацидоза.

#### Остър панкреатит

Употребата на DPP-4 инхибитори е свързана с риск от развитие на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерния симптом на остър панкреатит: персистираща, много силна коремна болка. След прекратяване на ситаглиптин се наблюдава отшумяване на панкреатита (със или без поддържащо лечение), но в много редки случаи е съобщавано за некротизиращ или хеморагичен панкреатит и/или смърт. Ако има съмнения за панкреатит, трябва да се прекрати приема на ситаглиптин/метформинов хидрохлорид и други потенциално подозирани лекарствени продукти; ако се потвърди остър панкреатит, приемът на ситаглиптин/метформинов хидрохлорид не трябва да се възобновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

### Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза, много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардиореспираторно заболяване или сепсис. Натрупването на метформин настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличава риска от лактатна ацидоза.

В случай на дехидратация (тежко повръщане, диария, треска или намален прием на течности) трябва временно да се спре приемът на метформин и е препоръчително да се установи връзка с медицински специалист.

Приемът на лекарствени продукти, които могат остро да увредят бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и НСПВС) трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. Други рискови фактори за лактатна ацидоза са прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и всякакви състояния, свързани с хипоксия, както и съпътстващо приложение на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза (вж. точки 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат информирани за риска от лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка, мускулни крампи, астения и хипотермия, последвани от кома. В случай на съмнение за симптоми пациентът трябва да спре приема на метформин и незабавно да потърси лекарска помощ. Диагностичните лабораторни находки са понижено кръвно рН (<7,35), повишени нива на плазмения лактат (>5 mmol/l) и повишена анионна разлика и съотношение лактат/пируват.

### Бъбречна функция

Преди започване на лечението трябва да се направи оценка на стойностите на GFR и редовно след това (вж. точка 4.2). Ситаглиптин/метформинов хидрохлорид е противопоказан при пациенти с GFR <30 ml/мин и трябва да бъде временно спряно при наличие на състояния, които променят бъбречната функция (вж. точка 4.3).

### Хипогликемия

Пациенти, получаващи ситаглиптин/метформинов хидрохлорид в комбинация със сулфонилурея или с инсулин, може да са изложени на риск от хипогликемия. Следователно, може да е необходимо намаляване на дозата на сулфонилуреята или на инсулина.

### Реакции на свръхчувствителност

Има постмаркетингови съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност при пациенти лекувани със ситаглиптин. Тези реакции включват анафилаксия, ангиоедем и ексфолиативни състояния на кожата, включително синдром на Stevens-Johnson. Началото на тези реакции настъпва в рамките на първите три месеца от започване на лечението със ситаглиптин, някои случаи настъпват след първата доза. Ако се подозира реакция на свръхчувствителност, приемът на ситаглиптин/метформинов хидрохлорид трябва да се прекрати, трябва да се оценят други потенциални причини на събитието и трябва да се назначи алтернативно лечение на диабета (вж. точка 4.8).

### Булозен пемфигоид

При пациенти, приемащи DPP-4 инхибитори, включително ситаглиптин, има постмаркетингови съобщения за булозен пемфигоид. Ако има съмнения за булозен пемфигоид, приемът на ситаглиптин/метформинов хидрохлорид трябва да се преустанови.

## Операция

Ситаглиптин/метформинов хидрохлорид трябва да се спре по време на операция под обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяването на храненето през уста, и при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна.

## Приложение на йодирани контрастни вещества

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза.

Ситаглиптин/метформинов хидрохлорид трябва да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.3 и 4.5).

## Промяна в клиничния статус на пациенти с контролиран диабет тип 2

Пациенти с диабет тип 2, преди това добре контролиран със ситаглиптин/метформинов хидрохлорид, които развиват отклонения в лабораторни показатели или клинично заболяване (най-вече неясно или слабо дефинирано заболяване) трябва незабавно да се оценят за наличие на кетоацидоза или лактатна ацидоза. Оценката трябва да включва серумни електролити и кетони, кръвна захар и ако се налага рН на кръвта, нива на лактат, пируват и метформин. Ако се появи ацидоза, в която и да е форма, лечението трябва да се спре незабавно и трябва да се предприемат подходящи противодействащи мерки.

## Дефицит на витамин В12

Метформин може да намали серумните нива на витамин В12. Рискът от ниски нива на витамин В12 се увеличава с увеличаване на дозата метформин, продължителността на лечението и/или при пациенти с рискови фактори, за които е известно, че причиняват дефицит на витамин В12. В случай на съмнение за дефицит на витамин В12 (като анемия или невропатия), серумните нива на витамин В12 трябва да се проследяват. Периодично проследяване на витамин В12 може да се наложи при пациенти с рискови фактори за дефицит на витамин В12. Терапията с метформин трябва да продължи, докато се понася добре и не е противопоказана, и да се осигури подходящо коригиращо лечение за дефицит на витамин В12 в съответствие с настоящите клинични насоки.

## Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа хидрогенирано рициново масло, което може да причини стомашно неразположение и диария.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Едновременното многократно прилагане на ситаглиптин (50 mg два пъти дневно) и метформин (1 000 mg два пъти дневно) не е променило значително фармакокинетиката както на ситаглиптин, така и на метформин при пациенти с диабет тип 2.

Не са извършвани проучвания за фармакокинетични лекарствени взаимодействия със ситаглиптин/метформинов хидрохлорид; обаче такива проучвания са провеждани с отделните активни вещества, ситаглиптин и метформин.

## Не се препоръчва съпътстваща употреба

*Алкохол*

Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случаи на гладуване, недохранване или чернодробна недостатъчност.

#### *Йодирани контрастни вещества*

Ситаглиптин/метформин хидрохлорид трябва задължително да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Някои лекарствени продукти могат да се отразят неблагоприятно на бъбречната функция, което може да увеличи риска от лактатна ацидоза, например НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа (COX) II, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, особено бримкови диуретици. При започването или употребата на такива продукти в комбинация с метформин е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция.

Съпътстващото приложение на лекарствени продукти, които повлияват общите транспортни системи в бъбречните тубули, включени в бъбречното елимиране на метформин (напр. инхибитори на органичния катионен транспортер-2 [OCT2]/мултилекарствения и токсин-екструдирателен протеин [MATE] като ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин), могат да повишат системната експозиция на метформин и да увеличат риска от лактатна ацидоза. Трябва да се обмислят ползите и рисковете от съпътстващата употреба. Трябва да се обмисли внимателно проследяване на гликемичния контрол, адаптиране на дозата в рамките на препоръчителната дозировка и промени в лечението на диабета, когато такива лекарствени продукти се прилагат едновременно.

Глюкокортикоидите (прилагани по системен и локален път) бета-2-агонистите и диуретиците имат присъщо хипергликемично действие. Пациентите трябва да се информират и по-често да измерват кръвната си захар, особено в началото на лечението с такива лекарствени продукти. Ако е необходимо, дозата на антихипергликемичния лекарствен продукт трябва да се адаптира по време на лечение с другия лекарствен продукт и при неговото прекратяване.

ACE-инхибиторите могат да понижат нивата на кръвната захар. Ако е необходимо, дозата на антихипергликемичния лекарствен продукт трябва да се адаптира по време на лечението с другия лекарствен продукт и при неговото прекратяване.

#### Ефекти на други лекарствени продукти върху ситаглиптин

*In vitro* и клиничните данни описани по-долу предполагат, че рискът от клинично значими взаимодействия при едновременно приложение с други лекарствени продукти е нисък.

*In vitro* проучванията показват, че основния ензим отговорен за ограничаване на метаболизма на ситаглиптин е CYP3A4, с участие на CYP2C8. При пациенти с нормална бъбречна функция, метаболизмът, включително и чрез CYP3A4, играе само малка роля в клирънса на ситаглиптин. Метаболизмът може да играе по-важна роля при елиминирането на ситаглиптин в условия на остро бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (ESRD). Поради тази причина е възможно мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир, кларитромицин) да променят фармакокинетиката на ситаглиптин при пациенти с тежко бъбречно увреждане или ESRD. Ефектите на мощните CYP3A4 инхибитори в условия на бъбречно увреждане не са оценявани при клинично проучване.

*In vitro* проучванията за транспорта показват, че ситаглиптин е субстрат на р-гликопротеина и транспортера на органични аниони-3 (OAT3). OAT3-медирият транспорт на ситаглиптин се инхибира *in vitro* от пробенацид, въпреки че рискът от клинично значими взаимодействия се смята за нисък. Едновременното приложение на OAT3 инхибитори не е оценено *in vivo*.



**Циклоспорин:** Проведено е проучване за оценяване на ефекта на циклоспорин, мощен инхибитор на р-гликопротеина, върху фармакокинетиката на ситаглиптин. Едновременното приложение на единична перорална доза 100 mg ситаглиптин и единична перорална доза 600 mg циклоспорин повишава AUC и  $C_{max}$  на ситаглиптин съответно с приблизително 29 % и 68 %. Тези промени във фармакокинетиката на ситаглиптин не се смятат за клинично значими. Бъбречният клирънс на ситаглиптин не е значително променен. Следователно, не се очакват значими взаимодействия с други инхибитори на р-гликопротеина.

#### Ефекти на ситаглиптин върху други лекарствени продукти

**Дигоксин:** Ситаглиптин има слаб ефект върху плазмената концентрация на дигоксин. След прилагането на 0,25 mg дигоксин едновременно със 100 mg ситаглиптин дневно в продължение на 10 дни, плазмената AUC на дигоксин нараства средно с 11 %, а плазмената  $C_{max}$  средно с 18 %. Не се препоръчва коригиране на дозата дигоксин. В същото време, пациентите с риск от дигоксинова токсичност трябва да бъдат проследявани за такава, когато ситаглиптин и дигоксин се прилагат едновременно.

*In vitro* данните показват, че ситаглиптин не потиска и не индуцира CYP450 изоензимите. При клинични проучвания ситаглиптин не променя значимо фармакокинетиката на метформин, глибурид, симвастатин, розиглитазон, варфарин или перорални контрацептиви, давайки *in vivo* данни за малка вероятност от предизвикване на взаимодействия със субстрати на CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 и транспортери на органични катиони (ОСТ). Ситаглиптин може да бъде слаб инхибитор на р-гликопротеина *in vivo*.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Няма достатъчно данни от употребата на ситаглиптин при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози ситаглиптин (вж. точка 5.3).

Ограничените данни предполагат, че употребата на метформин при бременни не е свързан с повишен риск от конгенитални малформации. Проучванията с метформин при животни не показват вредни ефекти във връзка с бременността, ембрионалното и феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Ситаглиптин/метформинов хидрохлорид не трябва да се използва по време на бременност. Ако пациентката иска да забременее или ако настъпи бременност, лечението трябва да се прекрати и пациентката да премине на лечение с инсулин възможно най-скоро.

### Кърмене

Не са провеждани проучвания при кърмещи животни с комбинираните активни вещества на този лекарствен продукт. При проучвания провеждани с отделните активни вещества и ситаглиптин, и метформин се екскретират в млякото на лактиращи плъхове. При хора метформин се екскретира в кърмата в малки количества. Не е известно дали ситаглиптин се екскретира в кърмата. Следователно ситаглиптин/метформинов хидрохлорид не трябва да се използва при жени, които кърмят (вж. точка 4.3).

### Фертилитет

Данните от проучвания при животни не предполагат влияние върху фертилитета на мъжки и женски плъхове при третиране със ситаглиптин. Липсват данни при хора.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ситаглиптин/метформинов хидрохлорид не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. В същото време при шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид, че при ситаглиптин са докладвани случаи на замайване и SUNливост.

Освен това, пациентите трябва да се предупреждават за риска от хипогликемия, когато ситаглиптин/метформинов хидрохлорид се използва в комбинация със сулфониурейно производно или с инсулин.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

Няма проведени терапевтични клинични изпитвания с ситаглиптин/метформинов хидрохлорид таблетки, но биоеквивалентността на ситаглиптин/метформинов хидрохлорид е доказана при едновременното приложение на ситаглиптин и метформин (вж. точка 5.2). Съобщавани са сериозни нежелани реакции, включително панкреатит и реакции на свръхчувствителност. Съобщавана е хипогликемия при комбинация със сулфониурейно производно (13,8 %) и с инсулин (10,9 %).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

##### Ситаглиптин и метформин

Нежеланите реакции са изброени по-долу с препоръчаните от MedDRA термини според системно-органна класификация и абсолютна честота (Таблица 2). По честота се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 2: Честота на нежеланите реакции установени по време на плацебо-контролирани клинични проучвания със ситаглиптин и метформин самостоятелно и при постмаркетинговия опит**

Нежелана реакция	Честота на нежеланата реакция
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
тромбоцитопения	Редки
<b>Нарушения на имунната система</b>	
реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични отговори <sup>*,†</sup>	С неизвестна честота
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
хипогликемия <sup>†</sup>	Чести
намаление на нивата на витамин В <sub>12</sub> /дефицит <sup>†</sup>	Чести
<b>Нарушения на нервната система</b>	
SUNливост	Нечести
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
интерстициална белодробна болест <sup>*</sup>	С неизвестна честота

<b>Нежелана реакция</b>	<b>Честота на нежеланата реакция</b>
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
диария	Нечести
гадене	Чести
флатуленция	Чести
запек	Нечести
болка в горната част на корема	Нечести
повръщане	Чести
остър панкреатит <sup>*,†,‡</sup>	С неизвестна честота
хеморагичен и некротизиращ панкреатит <sup>*,†</sup>	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
пруритус <sup>*</sup>	Нечести
ангиоедем <sup>*,†</sup>	С неизвестна честота
обрив <sup>*,†</sup>	С неизвестна честота
уртикария <sup>*,†</sup>	С неизвестна честота
кожен васкулит <sup>*,†</sup>	С неизвестна честота
ексфолиативни кожни заболявания, включително синдром на Stevens-Johnson <sup>*,†</sup>	С неизвестна честота
булозен пемфигоид <sup>*</sup>	С неизвестна честота
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
артралгия <sup>*</sup>	С неизвестна честота
миалгия <sup>*</sup>	С неизвестна честота
болка в крайниците <sup>*</sup>	С неизвестна честота
болка в гърба <sup>*</sup>	С неизвестна честота
артропатия <sup>*</sup>	С неизвестна честота
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
нарушена бъбречна функция <sup>*</sup>	С неизвестна честота
остра бъбречна недостатъчност <sup>*</sup>	С неизвестна честота

\* Нежеланите реакции са идентифицирани по време на постмаркетинговото наблюдение.

† Вижте точка 4.4.

‡ Вижте проучването за безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система TECOS по-долу.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Някои нежелани реакции са наблюдавани по-често при проучвания за комбинирана употреба на ситаглиптин и метформин с други антидиабетни лекарствени продукти в сравнение с проучвания на ситаглиптин и метформин самостоятелно. Те включват хипогликемия (категория по честота „много чести“ със сулфониурейно производно или инсулин), запек („чести“ със сулфониурейно производно), периферен оток („чести“ с пиоглитазон) и главоболие и сухота в устата („нечести“ с инсулин).

#### *Ситаглиптин*

При проучвания на монотерапия със ситаглиптин 100 mg веднъж дневно самостоятелно в сравнение с плацебо, съобщените нежелани реакции са главоболие, хипогликемия, запек и замаяване.

Сред тези пациенти нежеланите събития, съобщавани независимо от причинно-следствена връзка с лекарствения продукт, с честота най-малко 5 %, включват инфекции на горните дихателни пътища и назофарингит. Освен това, са съобщени остеоартрит и болка в крайниците, с честота „нечести“ (> 0,5 % по-висока сред участниците, получили ситаглиптин, отколкото тази в контролната група).

### *Метформин*

Стомашно-чревни симптоми са съобщавани много често при клинични проучвания и при постмаркетинговата употреба на метформин. Стомашно-чревните симптоми като гадене, повръщане, диария, болка в корема и загуба на апетит се появяват по-често при започване на лечението и в повечето случаи преминават спонтанно. Допълнителни нежелани реакции, свързани с метформин, включват метален вкус (чести); лактатна ацидоза, нарушения на чернодробната функция, хепатит, уртикария, еритема и сърбеж (много редки). Категориите по честота се основават на наличната информация в Кратката характеристика на продукта на метформин, одобрена в ЕС.

### Педиатрична популация

В клинични изпитвания със ситаглиптин/метформинов хидрохлорид при педиатрични пациенти със захарен диабет тип 2 на възраст от 10 до 17 години профилът на нежеланите реакции като цяло е сравним с този, наблюдаван при възрастни. При педиатрични пациенти, които са или не са на основно лечение с инсулин, ситаглиптин се свързва с повишен риск от хипогликемия.

### *Проучване за безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система TECOS*

Изпитването, оценяващо сърдечносъдовите резултати при лечение със ситаглиптин (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin, TECOS), включва 7 332 пациенти, лекувани със 100 mg ситаглиптин дневно (или 50 mg дневно, ако изходните стойности на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) са  $\geq 30$  и  $< 50$  ml/мин/1,73 m<sup>2</sup>), и 7 339 пациенти на плацебо в intention-to-treat (ITT) популацията. Двете лечения са добавени към обичайните грижи съгласно местните стандарти за HbA<sub>1c</sub> и сърдечносъдови рискови фактори. Общата честота на сериозните нежелани събития при пациенти, получаващи ситаглиптин, е сходна с тази при пациентите, получаващи плацебо.

В intention-to-treat популацията сред пациентите, които използват инсулин и/или сулфониуреино производно на изходно ниво, честотата на тежка хипогликемия е 2,7 % при пациентите, лекувани със ситаглиптин и 2,5 % при пациентите на плацебо; сред пациентите, които не използват инсулин и/или сулфониурей на изходно ниво, честотата на тежка хипогликемия е 1,0 % при пациентите, лекувани със ситаглиптин и 0,7 % при пациентите на плацебо. Честотата на потвърдени събития, отдавани на панкреатит, е 0,3 % при пациентите, лекувани със ситаглиптин и 0,2 % при пациентите на плацебо.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## **4.9 Предозиране**

При контролирани клинични изпитвания със здрави участници се прилагат единични дози до 800 mg ситаглиптин. Минимално удължаване на QTc, което не се счита за клинично значимо, се наблюдава при едно проучване с доза от 800 mg ситаглиптин. Няма опит с дози над 800 mg при клинични проучвания. При проучвания Фаза I с многократно прилагане, няма свързани с дозата клинични нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при ситаглиптин с дози до 600 mg дневно за периоди до 10 дни и 400 mg дневно за периоди до 28 дни.

Голямо предозиране с метформин (или едновременно съществуващ риск от лактатна ацидоза) може да доведе до лактатна ацидоза, която е спешен медицински случай и трябва да се лекува в болница. Най-ефективният метод за отстраняване на лактата и метформина е хемодиализата.

При клинични проучвания приблизително 13,5 % от дозата се отстранява при продължаваща 3-до 4 часа хемодиализна сесия. При преценка за клинична необходимост може да се предприеме по-продължителна диализа. Не е известно дали ситаглиптин се диализира при перитонеална диализа.

В случай на предозиране е подходящо да се предприемат обикновените поддържащи мерки, като отстраняване на неабсорбиран материал от стомашно-чревния тракт, клинично наблюдение (включително и електрокардиограма) и при нужда започване на поддържащо лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидиабетни лекарствени продукти, комбинации от лекарствени продукти за намаляване на кръвната захар, АТС код: A10BD07

Ситаглиптин/Метформин хидрохлорид SUN комбинира два антихипергликемични лекарствени продукта с допълващ се механизъм на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: ситаглиптинов фумарат, дипептидил пептидаза 4 (DPP-4) инхибитор и метформин хидрохлорид, представител на класа на бигванидините.

#### Ситаглиптин

##### *Механизъм на действие*

Ситаглиптинов фумарат е перорално активен, мощен и високоселективен инхибитор на ензима дипептидил пептидаза 4 (DPP-4) за лечение на диабет тип 2. Инхибиторите на DPP-4 са клас вещества, които действат като енхансери на инкретин. Чрез инхибиране на ензима DPP-4, ситаглиптин повишава нивата на два известни активни инкретин хормона, глюкагон-подобния пептид-1 (GLP-1) и глюкоза-зависимия инсулинотропен полипептид (GIP). Инкретините са част от ендогенна система, участваща във физиологичната регулация на глюкозната хомеостаза. Когато концентрациите на кръвната захар са нормални или повишени, GLP-1 и GIP засилват синтеза и освобождаването на инсулин от панкреатичните бета-клетки. Освен това, GLP-1 намалява секрецията на глюкагон от панкреатичните алфа клетки, водейки до намалено производство на чернодробна глюкоза. Когато нивата на глюкоза в кръвта са ниски, освобождаването на инсулин не се стимулира и секрецията на глюкагон не се потиска. Ситаглиптин е мощен и високо селективен инхибитор на ензима DPP-4 и не инхибира сходните по структура ензими DPP-8 или DPP-9 в терапевтични концентрации. Ситаглиптин се различава по химична структура и фармакологично действие от аналозите на GLP-1, инсулин, сулфонилурея или меглитиниди, бигванидини, агонисти на активирания от пероксизом пролифератора гама-рецептор (PPAR $\gamma$ ), алфа-глюкозидазни инхибитори и аналози на амилин.

При двудневно проучване на здрави участници, ситаглиптин, приложен самостоятелно, повишава активната GLP-1 концентрация, докато метформин приложен самостоятелно, повишава активната и общата GLP-1 концентрация в сходна степен. Едновременното прилагане на ситаглиптин и метформин има адитивен ефект върху активната GLP-1 концентрация. Ситаглиптин, за разлика от метформин, повишава активната GIP концентрация.

##### *Клинична ефикасност и безопасност*

Като цяло, ситаглиптин подобрява гликемичния контрол, когато се използва като самостоятелно или комбинирано лечение при възрастни пациенти с диабет тип 2.

При клинични проучвания, ситаглиптин като монотерапия подобрява гликемичния контрол чрез значително намаление на хемоглобин A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) и глюкозата на гладно и след хранене. Намалението на плазмената глюкоза на гладно (FPG) е наблюдавано на 3-та седмица, първата времева точка, в която е измерена FPG. Наблюдаваната честота на хипогликемия при пациенти,

лекувани със ситаглиптин е подобна с тази при плацебо. Телесното тегло не се е увеличило спрямо изходните стойности при лечение със ситаглиптин. Наблюдавано е подобрение на сурогатните маркери на функциониране на бета-клетките, в това число НОМА- $\beta$  (Хомеостазен модел за оценка- $\beta$ ), съотношението на проинсулин към инсулин и показателите за реактивност на бета-клетките при теста за толерантност при често даване на храна.

#### Проучвания със ситаглиптин в комбинация с метформин

При 24-седмично плацебо-контролирано клинично проучване за оценка на ефикасността и безопасността при добавяне на ситаглиптин 100 mg веднъж дневно към съществуващо лечение с метформин, ситаглиптин осигурява значително подобрение на гликемичните параметри в сравнение с плацебо. Промяната спрямо изходните стойности на телесното тегло е подобна при пациенти, лекувани със ситаглиптин спрямо плацебо. При това проучване има подобна честота на случаи на хипогликемия при пациенти, лекувани със ситаглиптин или плацебо.

При 24-седмично плацебо-контролирано факторно проучване на начално лечение, ситаглиптин 50 mg два пъти дневно в комбинация с метформин (500 mg или 1 000 mg два пъти дневно) се постига значително подобрение на гликемичните параметри в сравнение с всяка монотерапия. Намалението на телесното тегло при комбинацията ситаглиптин и метформин е подобно на това наблюдавано при метформин самостоятелно или плацебо; няма промяна спрямо изходните стойности при пациенти на ситаглиптин самостоятелно. Честотата на хипогликемия е подобна сред лекуваните групи.

#### Проучване със ситаглиптин в комбинация с метформин и сулфонилурей

24-седмично плацебо-контролирано клинично проучване е планирано да оцени ефикасността и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно) прибавен към глимепирид (самостоятелно или в комбинация с метформин). Добавянето на ситаглиптин към глимепирид и метформин, осигурява значително подобрение на гликемичните параметри. Пациентите, лекувани със ситаглиптин имат слабо повишение на телесното тегло (+1,1 kg) в сравнение с тези, получавали плацебо.

#### Проучване със ситаглиптин в комбинация с метформин и PPAR $\gamma$ агонист

26-седмично плацебо-контролирано проучване е предназначено да оцени ефикасността и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно), добавен към комбинация на пиоглитазон и метформин. Добавянето на ситаглиптин към пиоглитазон и метформин, осигурява значителни подобрения на гликемичните параметри. Промяната в телесното тегло от изходно ниво е подобна на тази при пациенти, лекувани със ситаглиптин, в сравнение с плацебо. Честотата на хипогликемия също е подобна при пациентите, лекувани със ситаглиптин или плацебо.

#### Проучване на ситаглиптин в комбинация с метформин и инсулин

24-седмично плацебо-контролирано клинично проучване е предназначено да оцени ефективността и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно) добавен към инсулин (при стабилна доза за най-малко 10 седмици) със или без метформин (най-малко 1 500 mg). При пациенти, приемащи предварително смесен инсулин, средната дневна доза е 70,9 U/дневно. При пациенти, приемащи несмесен предварително (междинен/дългодействащ) инсулин, средната дневна доза е 44,3 U/дневно. Данните от 73 % от пациентите, които са приемали метформин са представени в Таблица 3. Добавянето на ситаглиптин към инсулин осигурява значително подобрение на гликемичните параметри. Няма значителна промяна в телесното тегло от изходното ниво в двете групи.

**Таблица 3: Резултати за HbA<sub>1c</sub> при плацебо-контролирани проучвания с комбинирано лечение със ситаглиптин и метформин\***

Проучване	Средни стойности на изходно ниво HbA <sub>1c</sub> (%)	Средна промяна спрямо изходно ниво HbA <sub>1c</sub> (%)	Коригирана, спрямо плацебо, средна промяна на HbA <sub>1c</sub> (%) (95 % CI)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с метформин <sup>II</sup> (N=453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-0,8, -0,5)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с глимепирид + метформин <sup>II</sup> (N=115)	8,3	-0,6 <sup>†</sup>	-0,9 <sup>†,‡</sup> (-1,1, -0,7)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно добавен към фонова терапия с пиоглитазон + метформин <sup>II</sup> (N=152)	8,8	-1,2 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (1,0, - 0,5)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с инсулин + метформин <sup>II</sup> (N=223)	8,7	-0,7 <sup>§</sup>	-0,5 <sup>§,‡</sup> (-0,7, -0,4)
Начално лечение (два пъти дневно) <sup>II</sup> : ситаглиптин 50 mg + метформин 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†,‡</sup> (-1,8, -1,3)
Начално лечение (два пъти дневно) <sup>II</sup> : ситаглиптин 50 mg + метформин 1 000 mg (N=178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†,‡</sup> (-2,3, -1,8)

\* Популацията от всички лекувани пациенти (intention-to-treat анализ).

<sup>†</sup> Най-малките средни квадрати са коригирани спрямо статуса при преходното антихипергликемично лечение и стойността на изходно ниво.

<sup>‡</sup> p < 0.001 в сравнение с плацебо или плацебо + комбинирано лечение.

<sup>II</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) на 24-та седмица

<sup>II</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) на 26-та седмица

<sup>§</sup> Най-малките средни квадрати са коригирани за употребата на инсулин при визита 1 (предварително смесен срещу несмесен предварително [междинен или продължителнодействащ]) и изходна стойност.

При 52-седмично проучване, сравняващо ефикасността и безопасността при добавяне на ситаглиптин 100 mg веднъж дневно или глипизид (сулфониурейно производно) при пациенти с недобър гликемичен контрол при монотерапия с метформин, ситаглиптин е подобен на глипизид при понижаването на HbA<sub>1c</sub> (-0,7 % средна промяна спрямо изходните стойности през седмица 52, със средна стойност на HbA<sub>1c</sub> от приблизително 7,5 % в двете групи). Средната доза глипизид използвана в групата за сравнение е 10 mg дневно като приблизително 40 % от

пациентите се нуждаят от доза глипизид  $\leq 5$  mg/дневно по време на проучването. Обаче, повече пациенти от групата на ситаглиптин са прекъснали поради липса на ефикасност, отколкото в групата на глипизид. Пациентите лекувани със ситаглиптин показват значително средно понижение спрямо изходните стойности на телесното тегло (-1,5 kg) в сравнение със значително покачване на теглото при пациенти получавали глипизид (+1,1 kg). В това проучване, отношението проинсулин към инсулин, маркер за ефективността на инсулиновия синтез и освобождаване, се подобрява със ситаглиптин и се влошава при лечение с глипизид. Честотата на хипогликемия в групата на ситаглиптин (4,9 %) е значително по-ниска от тази в групата на глипизид (32,0 %).

24-седмично плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 660 пациенти е предназначено да оцени ефикасността водеща до намаляване на инсулиновите дози и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно), когато е прибавен към инсулин гларжин със или без метформин (поне 1 500 mg) по време на интензифицирането на инсулиновата терапия. При пациенти, приемащи метформин, изходната стойност на HbA<sub>1c</sub> е 8,70 % и началната доза инсулин е 37 IU/дневно. Пациентите са инструктирани да титрират тяхната доза инсулин гларжин въз основа на стойностите на кръвната захар на гладно, измерени чрез кръвен тест с убождане на пръста. При пациентите, приемащи метформин, на 24-та седмица, увеличаването на дневната доза инсулин е 19 IU/дневно при пациенти, лекувани със ситаглиптин и 24 IU/дневно при пациенти на плацебо. Понижаването на HbA<sub>1c</sub> при пациенти, лекувани със ситаглиптин, метформин и инсулин е -1,35 % в сравнение с -0,90 % при пациенти, лекувани с плацебо, метформин и инсулин, разлика от -0,45 % [95 % CI: -0,62; -0,29]. Честотата на хипогликемия е 24,9 % при пациенти, лекувани със ситаглиптин, метформин и инсулин и 37,8 % при пациенти, лекувани с плацебо, метформин и инсулин. Разликата се дължи основно на по-високия процент пациенти в групата на плацебо, изпитали 3 или повече епизода на хипогликемия (9,1 спрямо 19,8 %). Няма разлика в честотата на тежка хипогликемия.

## Метформин

### *Механизъм на действие*

Метформин е бигванидин с антихипергликемичен ефект, понижаващ както базалната, така и плазмената глюкоза след хранене. Той не стимулира инсулиновата секреция и следователно не предизвиква хипогликемия.

Метформин може да действа по три механизма:

- чрез намаляване продукцията на чернодробна глюкоза чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата
- в мускулите, чрез умерено повишаване на инсулиновата чувствителност, подобрявайки периферното поемане и усвояване на глюкоза
- чрез забавяне на абсорбцията на глюкоза в тънките черва.

Метформин стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген чрез въздействие върху гликоген синтетазата. Метформин повишава транспортния капацитет на специфични типове мембранни транспортери на глюкозата (GLUT-1 и GLUT-4).

### *Клинична ефикасност и безопасност*

При хората, независимо от действието си върху гликемията, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това се доказва при терапевтични концентрации в контролирани клинични проучвания със средна продължителност или дългосрочни клинични проучвания: метформин намалява общия холестерол, LDLc и нивата на триглицеридите.

Проспективното рандомизирано (UKPDS) проучване е установило дългосрочната полза от интензивния контрол на кръвната захар при диабет тип 2. Анализът на резултатите при пациентите с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспех с диета самостоятелно показват:

- значително намаление на абсолютния риск на свързаните с диабета усложнения в групата на метформин (29,8 събития/1 000 пациентогодини) спрямо диета самостоятелно



- (43,3 събития/1 000 пациентогодини),  $p=0,0023$  и спрямо групите на комбинация със сулфониурея и монотерапия с инсулин (40,1 събития/1 000 пациентогодини),  $p=0,0034$
- значително намаление на абсолютния риск от свързаната с диабет смъртност: метформин 7,5 събития/1 000 пациентогодини, диета самостоятелно 12,7 събития/1 000 пациентогодини,  $p=0,017$
- значително намаление на абсолютния риск от общата смъртност: метформин 13,5 събития/1 000 пациентогодини спрямо диета самостоятелно 20,6 събития/1 000 пациентогодини, ( $p=0,011$ ) и спрямо групите комбинирана сулфониурея и монотерапия с инсулин 18,9 събития/1 000 пациентогодини ( $p=0,021$ )
- значително намаление на абсолютния риск от миокарден инфаркт: метформин 11 събития/1 000 пациентогодини, диета самостоятелно 18 събития/1 000 пациентогодини, ( $p=0,01$ ).

TECOS е рандомизирано проучване при 14 671 пациенти в intention-to-treat популацията с  $HbA_{1c} \geq 6,5$  до  $8,0\%$ , с установено сърдечно-съдово заболяване, които получават ситаглиптин (7 332) 100 mg дневно (или 50 mg дневно, ако изходните стойности на  $eGFR$  са  $\geq 30$  и  $< 50$  ml/мин/1,73 m<sup>2</sup>) или плацебо (7 339), добавени към обичайните грижи съгласно местните стандарти за  $HbA_{1c}$  и сърдечносъдови рискови фактори. Пациенти с  $eGFR < 30$  ml/мин/1,73 m<sup>2</sup> не са включени в проучването. Изследваната популация включва 2 004 пациенти на възраст  $\geq 75$  години и 3 324 пациенти с бъбречно увреждане ( $eGFR < 60$  ml/мин/1,73 m<sup>2</sup>).

По време на проучването, общата изчислена средна разлика (SD) в стойностите на  $HbA_{1c}$  между групите на ситаглиптин и плацебо е  $0,29\%$  (0,01), 95 % CI (-0,32, -0,27);  $p < 0,001$ .

Първичната крайна точка по отношение на сърдечно-съдовата система е съставна от първата поява на сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт или хоспитализация поради нестабилна стенокардия. Вторичните крайни точки по отношение на сърдечно-съдовата система включват първата поява на сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт; първата поява на индивидуалните компоненти на първичната съставна; обща смъртност и хоспитализации поради застойна сърдечна недостатъчност.

След проследяване с медиана на продължителност от 3 години, ситаглиптин не повишава риска от големи нежелани сърдечно-съдови събития или риска от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, когато се добавя към обичайните грижи при пациенти с диабет тип 2 в сравнение с обичайните грижи без ситаглиптин (Таблица 4).

**Таблица 4: Честота на съставните резултати по отношение на сърдечносъдовата система и основните вторични резултати**

	Ситаглиптин 100 mg		Плацебо		Коефициент на риска (95% CI)	рстойнос t <sup>†</sup>
	N (%)	Честота на 100 пациен тогодиини*	N (%)	Честота на 100 пациен тогодиини *		
<b>Анализ в Intention-to-Treat популацията</b>						
<b>Брой пациенти</b>	7 332		7 339			
<b>Първична съставна крайна точка</b> (Сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт или хоспитализация, поради нестабилна стенокардия)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001

	Ситаглиптин 100 mg		Плацебо		Коефициент на риска (95% CI)	p-стойност†
	N (%)	Честота на 100 пациен тогодици*	N (%)	Честота на 100 пациен тогодици *		
<b>Вторична съставна крайна точка</b> (Сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
<b>Вторичен резултат</b>						
Сърдечно-съдова смърт	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Всякакъв вид миокарден инфаркт (летален и нелетален)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Всякакъв вид инсулт (летален и нелетален)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Хоспитализация поради нестабилна стенокардия	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Смърт по каквато и да е причина	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Хоспитализация, поради сърдечна недостатъчност‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

\* Честотата на 100 пациентгодини е изчислена като  $100 \times$  (общия брой пациенти с  $\geq 1$  събитие по време на допустимия период на експозиция спрямо общия брой пациентгодини на проследяване).

† Въз основа на модел на Cox, стратифициран по регион. За съставните крайни точки, p-стойностите съответстват на тест за неинферниорност, търсец да покаже, че коефициентът на риска е по-малък от 1,3. За всички други крайни точки p-стойностите съответстват на тест за разликите в коефициент на риска.

‡ Анализът на хоспитализацията поради сърдечна недостатъчност е коригиран за анамнеза за сърдечна недостатъчност на изходно ниво.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със ситаглиптин/метформин хидрохлорид във всички подгрупи на педиатричната популация със захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Безопасността и ефикасността при добавяне на ситаглиптин при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години с диабет тип 2 и неадекватен гликемичен контрол на метформин, със или без инсулин, са оценени в две проучвания за период от 54 седмици. Добавянето на ситаглиптин (приложен като ситаглиптин+метформин или ситаглиптин+метформин с удължено освобождаване (XR)) е сравнено с добавянето на плацебо към метформин или метформин XR.

Макар и да се демонстрира превъзходство по отношение понижаването на HbA<sub>1c</sub> за ситаглиптин+метформин/ ситаглиптин+метформин XR над метформин на седмица 20 при

сборния анализ от тези две проучвания, резултатите от отделните проучвания са несъвместими. Освен това, не се наблюдава по-висока ефикасност на ситаглиптин+метформин/ ситаглиптин+метформин XR в сравнение с метформин на седмица 54. Следователно, ситаглиптин/метформин хидрохлорид не трябва да се използва при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години поради недостатъчна ефикасност (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Ситаглиптин/метформин хидрохлорид

Проучванията за биоеквивалентност при здрави участници показват, че ситаглиптин/метформин хидрохлорид комбинирани таблетки са биоеквивалентни на едновременното приложение на ситаглиптин и метформин хидрохлорид като отделни таблетки.

Следните данни показват фармакокинетичните свойства на отделните активни вещества на Ситаглиптин/Метформин хидрохлорид SUN.

### Ситаглиптин

#### *Абсорбция*

След перорално приложение на доза 100 mg на здрави участници, ситаглиптин бързо се абсорбира, с достигане на пикови плазмени концентрации (медиана  $T_{max}$ ) 1 до 4 часа след приложението, средна плазмена AUC на ситаглиптин 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ ,  $C_{max}$  950 nM. Абсолютната бионаличност на ситаглиптин е приблизително 87 %. Тъй като приемането на ситаглиптин едновременно с богата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката, ситаглиптин може да се прилага с или без храна.

Плазмената AUC на ситаглиптин се повишава по доза пропорционален начин. Доза-пропорционалност не е установена за  $C_{max}$  и  $C_{24\text{часа}}$  ( $C_{max}$  се повишава повече от доза-пропорционално, а  $C_{24\text{часа}}$  се увеличава по-малко от доза-пропорционално).

#### *Разпределение*

Средният обем на разпределение в стационарно състояние след еднократна интравенозно приложена доза от 100 mg ситаглиптин на здрави участници е приблизително 198 литра. Фракцията ситаглиптин обратимо свързана с плазмените протеини е ниска (38 %).

#### *Биотрансформация*

Ситаглиптин се елиминира основно непроменен с урината, а метаболизмът е второстепенен път. Приблизително 79 % от ситаглиптин се екскретира непроменен в урината.

След перорална доза [ $^{14}\text{C}$ ]ситаглиптин, приблизително 16 % от радиоактивността се екскретира като метаболити на ситаглиптин. На ниво следи са установени шест метаболита, които не се очаква да допринасят за плазмената DPP-4 инхибиторна активност на ситаглиптин. *In vitro* проучванията показват, че основният ензим, отговорен за ограничения метаболизъм на ситаглиптин е CYP3A4, с участието и на CYP2C8.

*In vitro* данните показват, че ситаглиптин не е инхибитор на CYP изоензимите CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 или 2B6, и не е индуктор на CYP3A4 и CYP1A2.

#### *Елиминиране*

След приложение на перорална доза [ $^{14}\text{C}$ ]ситаглиптин на здрави участници, приблизително 100 % от приложената радиоактивност се елиминира с фекалиите (13 %) или урината (87 %) до една седмица след приложението на дозата. Привидният краен  $t_{1/2}$  след 100 mg перорална доза ситаглиптин е приблизително 12,4 часа. Ситаглиптин се натрупва само минимално при многократно прилагане. Бъбречният клирънс е приблизително 350 ml/мин.

Елиминирането на ситаглиптин става основно чрез бъбречна екскреция и включва активна тубулна секреция. Ситаглиптин е субстрат на човешки органичен анионен транспортер -3 (hOAT-3), който може би участва в бъбречното елиминиране на ситаглиптин. Клиничното значение на hOAT-3 в транспорта на ситаглиптин не е установено. Ситаглиптин е субстрат и на р-гликопротеин, който може би участва и в медирането на бъбречното елиминиране на ситаглиптин. В същото време циклоспорин, един р-гликопротеин инхибитор, не намалява бъбречния клирънс на ситаглиптин. Ситаглиптин не е субстрат на OCT2 или OAT1 или PEPT1/2 транспортерите. *In vitro* ситаглиптин не потиска OAT3 (IC<sub>50</sub>=160 µM) или р-гликопротеина (до 250 µM) медирания транспорт в терапевтично релевантни плазмени концентрации. При клинично проучване ситаглиптин има малък ефект върху плазмените концентрации на дигоксин, което показва, че ситаглиптин може да е слаб инхибитор на р-гликопротеин.

#### *Характеристика при пациентите*

Фармакокинетиката на ситаглиптин е като цяло сходна при здрави участници и пациенти с диабет тип 2.

#### *Бъбречно увреждане*

Проведено е отворено проучване при еднократно приложение за оценка на фармакокинетиката на намалена доза ситаглиптин (50 mg) при пациенти с различна степен на хронично бъбречно увреждане в сравнение със здрави контроли. Проучването включва пациенти с бъбречно увреждане в лека, умерена или тежка степен, както и пациенти с ESRD на хемодиализа. Освен това, ефектите на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на ситаглиптин при пациенти с диабет тип 2 и бъбречно увреждане в лека, умерена или тежка степен (включително ESRD), са оценени чрез популационни фармакокинетични анализи.

В сравнение със здрави контроли, плазмената AUC на ситаглиптин се повишава приблизително 1,2 пъти при пациенти с бъбречно увреждане в лека степен (GFR ≥ 60 до < 90 ml/мин) и съответно 1,6 пъти при пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен (GFR ≥ 45 до < 60 ml/мин). Тъй като размерът на повишението не е клинично значим, не се налага коригиране на дозата при тези пациенти.

Плазмената AUC на ситаглиптин се повишава приблизително 2 пъти при пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен (GFR ≥ 30 до < 45 ml/мин) и приблизително 4 пъти при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен (GFR < 30 ml/мин), включително пациенти с ESRD на хемодиализа. Ситаглиптин се отстранява умерено при хемодиализа (13,5 % за 3- до 4-часова хемодиализна сесия започваща 4 часа след приложението).

#### *Чернодробно увреждане*

Не е необходима корекция на дозата ситаглиптин при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh ≤ 9). Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh > 9). В същото време, тъй като ситаглиптин се елиминира основно чрез бъбреците, не се очаква тежкото чернодробно увреждане да повлияе върху фармакокинетиката на ситаглиптин.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Не се налага корекция на дозата в зависимост от възрастта. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на данни от Фаза I и Фаза II, възрастта не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ситаглиптин. Участниците в старческа възраст (65 до 80 години) имат приблизително 19 % по-високи плазмени концентрации на ситаглиптин в сравнение с по-млади участници.

#### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на ситаглиптин (единична доза 50 mg, 100 mg или 200 mg) е изследвана при педиатрични пациенти (на възраст от 10 до 17 години) с диабет тип 2. При тази популация, AUC на ситаглиптин в плазмата, коригирана спрямо дозата, е приблизително 18 % по-ниска

отколкото при възрастни пациенти с диабет тип 2 при доза 100 mg. Не са провеждани проучвания със ситаглиптин при педиатрични пациенти на възраст < 10 години.

#### *Други характеристики на пациентите*

Не се налага корекция на дозата в зависимост от пол, раса или индекс на телесна маса (BMI). Тези характеристики нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ситаглиптин според комбинирания анализ на фармакокинетичните данни от Фаза I и популационен фармакокинетичен анализ на данни от Фаза I и Фаза II.

#### Метформин

##### *Абсорбция*

След перорална доза метформин,  $T_{max}$  се достига до 2,5 часа. Абсолютната бионаличност на таблетка метформин 500 mg е приблизително 50-60 % при здрави участници. След перорална доза, неабсорбираната фракция, открита във фекалиите е 20-30 %.

След перорален прием, абсорбцията на метформин е насищаща се и непълна. Смята се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна. При обичайни дози метформин и дозови схеми, плазмените концентрации при стационарно състояние се достигат в рамките на 24-48 часа и като цяло са по-малко от 1  $\mu\text{g/ml}$ . При контролирани клинични проучвания, максималните плазмени нива на метформин ( $C_{max}$ ) не превишават 5  $\mu\text{g/ml}$ , дори при максимални дози.

Храната намалява степента и слабо забавя абсорбцията на метформин. След приложение на доза от 850 mg, се наблюдава 40 % по-ниска пикова плазмена концентрация, 25 % намаление на AUC и удължаване с 35 min на времето до достигане на пикова плазмена концентрация. Клиничната значимост не е известна.

##### *Разпределение*

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Кръвният пик е по-нисък от плазмения пик и се появява приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен компартимент на разпределение. Средният Vd варира между 63 – 276 l.

##### *Биотрансформация*

Метформин се екскретира непроменен в урината. При хората не са установени метаболити.

##### *Елиминиране*

Бъбречният клирънс на метформин е > 400 ml/мин, което показва, че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорална доза, привидният терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 h. Когато бъбречната функция е увредена, бъбречния клирънс се намалява в съответствие с този на креатинина и следователно елиминационният полуживот се удължава, което води до повишени нива на метформин в плазмата.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Не са провеждани проучвания с животни със ситаглиптин/метформинов хидрохлорид.

При 16-седмични проучвания, в които кучета са третирани или с метформин самостоятелно или с комбинация от метформин и ситаглиптин, не е наблюдавана допълнителна токсичност от комбинацията. NOEL в тези проучвания се наблюдава при експозиция на ситаглиптин приблизително 6 пъти по-висока от тази при хора и при експозиция на метформин приблизително 2,5 пъти по-висока от тази при хора.

Следните данни са находки при проучвания проведени със ситаглиптин или метформин самостоятелно.

## Ситаглиптин

Бъбречна и чернодробна токсичност се наблюдава при гризачи при стойности на системна експозиция 58 пъти по-високи от нивото на експозицията при хора, а нивото без ефект е определено на 19 пъти по-високо от това при хора. Аномалии на резците се наблюдават при плъхове при нива на експозиция 67 пъти по-високи от нивото на клинична експозиция; нивото, без ефект при тази находка е 58 пъти по-високо, съгласно резултатите от 14-седмично проучване при плъхове. Значението на тези находки при хора не е известно. Транзиторни, свързани с лечението физически прояви, някои от които предполагат наличието на неврологична токсичност, като дишане с отворена уста, саливация, емезис на бяла пяна, атаксия, треперене, намалена активност и/или изгърбена поза се наблюдават при кучета при нива на експозиция приблизително 23 пъти по-високи от нивото на клинична експозиция. Освен това, много лека до лека костно-мускулна дегенерация се наблюдава и хистологично при дози, даващи нива на системна експозиция приблизително 23 пъти по-високи от нивото на експозиция при хора. При тези резултати, нивото без ефект е при експозиция 6-кратно по-висока от нивото на клинична експозиция.

Ситаглиптин не показва генотоксичност в хода на предклинични проучвания. Ситаглиптин не е канцерогенен при мишки. При плъхове има повишена честота на чернодробни аденоми и карциноми при нива на системна експозиция 58 пъти по-високи от тези при хора. Тъй като е установено, че хепатотоксичността корелира с индуцирането на чернодробна неоплазия при плъхове, тази повишена честота на чернодробни тумори при плъховете е вероятно вторична, вследствие на хронична хепатотоксичност при тази висока доза. Поради високата граница на безопасност (19-пъти по-висока при това ниво без ефект), тези неопластични промени не се считат релевантни за хора.

Не са наблюдавани свързани с лечението ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове получили ситаглиптин преди и по време на чифтосване.

Проучване върху пре-/постнаталното развитие на плъхове ситаглиптин не показва нежелани реакции.

Проучванията върху репродуктивната токсичност показват наличието на свързана с лечението, леко увеличена честота на малформации на ребра на фетуса (липсващи, хипопластични и плаващи ребра) при поколението на плъхове при нива на системна експозиция повече от 29 пъти по-високи от тези при хора. Токсичност на майката се наблюдава при зайци при нива повече от 29 пъти по-високи от нивата на експозиция при хора. Поради високата граница на безопасност, тези находки не предполагат съществуването на съответен риск за репродуктивността при хора. Ситаглиптин се секретира в значими количества в млякото на лактиращи плъхове (отношение кърма/плазма: 4:1).

## Метформин

Предклиничните данни за метформин не разкриват особен риск за хората на базата на конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Хидроксипропилцелулоза (E463)

Калциев хидрогенфосфат (E341)

Кросповидон (E1202)  
Хидрогенирано рициново масло  
Глицеролов дибехенат  
Магнезиев стеарат (E470b)

#### Филмово покритие

Хипромелоза  
Хидроксипропилцелулоза (E463)  
Титанов диоксид (E171)  
Талк (E553b)  
Стеаринова киселина  
Червен железен оксид (E172)  
Жълт железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25 °C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

HDPE бутилка със сушител – силикагел/активен въглен.  
Опаковки по 28 и 56 филмирани таблетки в бутилка със защитена от деца запушалка или 200 филмирани таблетки в бутилка с капачка на винт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132JH Hoofddorp  
Нидерландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN 50 mg/850 mg филмирани таблетки  
EU/1/23/1720/001  
EU/1/23/1720/002  
EU/1/23/1720/003

Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки  
EU/1/23/1720/004

EU/1/23/1720/005

EU/1/23/1720/006

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 31 март 2023 г

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партиди

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132JH Hoofddorp  
Нидерландия

Terapia S.A.  
Str. Fabricii nr. 124  
Cluj-Napoca, 400632  
Румъния

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN 50 mg/850 mg филмирани таблетки  
ситаглиптин/метформинов хидрохлорид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа ситаглиптинов фумарат, еквивалентен на 50 mg ситаглиптин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа хидрогенирано рициново масло. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирана таблетка

28 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
200 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25 °C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/23/1720/001  
EU/1/23/1720/002  
EU/1/23/1720/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ситаглиптин/метформинов хидрохлорид сън 50 mg/850 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Етикет на бутилка

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN 50 mg/850 mg филмирани таблетки  
ситаглиптин/метформинов хидрохлорид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа ситаглиптинов фумарат, еквивалентен на 50 mg ситаглиптин, и 850 mg метформинов хидрохлорид

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа хидрогенирано рициново масло. Вижте листовката за допълнителна информация

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирана таблетка

28 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
200 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25 °C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лого на Sun Pharma

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**



**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки  
ситаглиптин/метформинов хидрохлорид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа ситаглиптинов фумарат, еквивалентен на 50 mg ситаглиптин, и  
1 000 mg метформинов хидрохлорид

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа хидрогенирано рициново масло. Вижте листовката за допълнителна информация

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирана таблетка

28 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
200 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25 °C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/23/1720/004  
EU/1/23/1720/005  
EU/1/23/1720/006

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ситаглиптин/метформинов хидрохлорид сън 50 mg/1 000 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Етикет на бутилка

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки  
ситаглиптин/метформинов хидрохлорид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа ситаглиптинов фумарат, еквивалентен на 50 mg ситаглиптин, и  
1 000 mg метформинов хидрохлорид

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа хидрогенирано рициново масло. Вижте листовката за допълнителна информация

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирана таблетка

28 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
200 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25 °C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лого на Sun Pharma

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

**Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN 50 mg/850 mg филмирани таблетки**  
**Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки**  
ситаглиптин/метформинов хидрохлорид  
(sitagliptin/metformin hydrochloride)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN
3. Как да приемате Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN и за какво се използва

Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN съдържа две различни лекарства, наречени ситаглиптин и метформин.

- ситаглиптин принадлежи към клас лекарства, наречени DPP-4 инхибитори (дипептидил пептидаза-4 инхибитори)
- метформин принадлежи към клас лекарства, наречени бигванидини.

Те действат едновременно, за да контролират нивото на кръвната захар при възрастни пациенти с форма на диабет, наречен „захарен диабет тип 2“. Това лекарство повишава нивата на инсулин, произведен след хранене и намалява количеството кръвна захар, произведено от Вашия организъм.

Заедно с диета и упражнения, това лекарство подпомага намалението на Вашата кръвна захар. Това лекарство може да се използва самостоятелно или с определени други лекарства за диабет, (инсулин, сулфонилурея или глитазон).

Какво представлява диабет тип 2?

Диабет тип 2 е състояние, при което Вашият организъм не произвежда достатъчно инсулин, а произвежданият инсулин не действа така добре както би трябвало. Освен това организмът Ви може да произвежда твърде много кръвна захар. При това положение захарта (глюкозата) се натрупва в кръвта. Това може да причини сериозни медицински проблеми като сърдечно заболяване, бъбречно заболяване, слепота и ампутация.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN**

### **Не приемайте Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN**

- ако сте алергични към ситаглиптин или метформин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате силно намалена бъбречна функция
- ако имате неконтролиран диабет, например с тежка хипергликемия (висока кръвна захар), гадене, повръщане, диария, бърза загуба на тегло, лактатна ацидоза (вижте „Риск от лактатна ацидоза“ по-долу) или кетоацидоза. Кетоацидозата е състояние, при което вещества, наречени „кетонни тела“, се натрупват в кръвта и това може да доведе до диабетна прекома. Симптомите включват болки в стомаха, учестено и дълбоко дишане, SUNливост или необичаен плодов аромат на дъха Ви
- ако имате тежка инфекция или сте обезводнени
- ако Ви предстои рентгеново изследване, при което ще Ви инжектират контрастно вещество. Трябва да спрете да приемате Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN по време на рентгеново изследване и 2 или повече дни след това, според указанията на Вашия лекар, в зависимост от това как работят Вашите бъбреци
- ако наскоро сте получили сърдечен инфаркт или имате тежки проблеми с кръвообръщението, като „шок,“ или проблеми с дишането
- ако имате чернодробни проблеми
- ако пиете алкохол в големи количества (всеки ден или само от време на време)
- ако кърмите

Не приемайте Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN, ако нещо от по-горе изброените се отнася за Вас и говорете с Вашия лекар за други начини на лечение на Вашия диабет. Ако не сте сигурни, консултирайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

При пациенти, получаващи ситаглиптин/метформинов хидрохлорид, са съобщавани случаи на възпаление на панкреаса (панкреатит) (вижте точка 4).

Ако получите мехури по кожата, това може да е признак на заболяване, наречено булозен пемфигоид. Вашият лекар може да Ви посъветва да спрете приема на Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN.

### **Риск от лактатна ацидоза**

Ситаглиптин/метформинов хидрохлорид може да причини много рядка, но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза, особено ако бъбреците Ви не функционират правилно. Рискът от развитие на лактатна ацидоза се увеличава и при неконтролиран диабет, тежки инфекции, продължително гладуване или прием на алкохол, дехидратация (вижте още информация по-долу), чернодробни проблеми и всякакви състояния, при които част от тялото има намалено снабдяване с кислород (като остро протичаща тежка болест на сърцето). Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

**Спрете приема на Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN за кратък период от време, ако имате заболяване, което може да бъде свързано с дехидратация** (значителна загуба на телесни течности) като тежко повръщане, диария, треска, излагане на топлина или ако пиете по-малко течности от нормалното. Говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

**Спрете приема на Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN и незабавно се свържете с лекар или най-близката болница, ако имате някои от симптомите на лактатна ацидоза, тъй като това състояние може да доведе до кома.**

Симптомите на лактатна ацидоза включват:

- повръщане
- болки в стомаха (коремни болки)
- мускулни спазми
- усещане за общо неразположение, придружено с тежка умора
- затруднено дишане
- понижена телесна температура и пулс

Лактатната ацидоза е състояние, изискващо спешна медицинска помощ, и трябва да се лекува в болница.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN:

- ако имате или сте имали заболяване на панкреаса (като панкреатит)
- ако имате или сте имали камъни в жлъчния мехур, алкохолна зависимост или много високи нива на триглицериди (вид мазнини) в кръвта. Тези заболявания могат да повишат вероятността да получите панкреатит (вижте точка 4).
- ако имате диабет тип 1. Понякога се нарича инсулинозависим диабет
- ако имате или сте имали алергична реакция към ситаглиптин, метформин или Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN (вижте точка 4)
- ако приемате сулфониурейно производно или инсулин, антидиабетни лекарства, заедно със Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN, тъй като може да настъпи състояние на ниска кръвна захар (хипогликемия). Вашият лекар може да намали дозата на сулфониурейното производно или инсулин

Ако Ви се налага да претърпите сериозна операция, трябва задължително да спрете приема на Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN по време на и известно време след процедурата. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението с Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN.

Ако не сте сигурни, дали нещо от изброените по-горе се отнася за Вас, попитайте Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN.

По време на лечението с Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN Вашият лекар ще проверява бъбречната Ви функция поне веднъж годишно или по-често, ако сте в старческа възраст и/или ако имате влошена бъбречна функция.

#### **Деца и юноши**

Деца и юноши под 18 години не трябва да използват това лекарство. То не е ефективно при деца и юноши на възраст между 10 и 17 години. Не е известно дали това лекарство е безопасно и ефективно, когато се използва при деца на възраст под 10 години.

#### **Други лекарства и Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN**

Ако трябва да Ви бъде поставена инжекция с контрастно средство, съдържащо йод, в кръвообръщението, например при изследване с рентген или скенер, трябва да спрете приема на Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN преди или по време на инжекцията. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението с Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да се наложи по-често да се изследва глюкозата в кръвта и функционирането на бъбреците или Вашият лекар може да коригира дозата Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN. Изключително важно е да споменете следното:



- лекарства (приети през устата, приложени чрез инхалация или като инжекция), използвани за лечение на възпалителни заболявания като астма и артрит (кортикостероиди)
- лекарства, които увеличават отделянето на урина (диуретици)
- лекарства, използвани за лечение на болка и възпаление (НСПВС и COX-2 инхибитори, като ибупрофен и целекоксиб)
- някои лекарства за лечение на високо кръвно налягане (АСЕ-инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти)
- специфични лекарства за лечение на бронхиална астма ( $\beta$ -симпатикомиметици)
- йодни контрастни вещества или лекарства, съдържащи алкохол
- определени лекарства, използвани за лечение на стомашни проблеми като циметидин
- ранолазин, лекарство, използвано за лечение на стенокардия
- долутегравир, лекарство, използвано за лечение на ХИВ инфекция
- вандетаниб, лекарство, използвано за лечение на специфичен вид рак на щитовидната жлеза (медуларен карцином на щитовидната жлеза)
- дигоксин (за лечение на неправилен сърдечен ритъм и други сърдечни проблеми). Може да се наложи да се провери нивото на дигоксин в кръвта Ви, ако го приемате едновременно с Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN.

#### **Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN с алкохол**

Избягвайте прекомерната употреба на алкохол по време на приема на Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN, тъй като това може да увеличи риска от лактатна ацидоза (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“).

#### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Не трябва да приемате това лекарство по време на бременност. Не приемайте това лекарство ако кърмите. Вижте точка 2 “Не приемайте Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN”.

#### **Шофиране и работа с машини**

Това лекарство не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това са съобщавани случаи на замайване и SUNливост със ситаглиптин, което може да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Приемът на това лекарство в комбинация с лекарства, наречени сулфонилурейни производни, или с инсулин може да причини хипогликемия, която може да повлияе Вашата способност да шофирате или работите с машини, или да работите без безопасна опора за краката.

#### **Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN съдържа хидрогенирано рициново масло**

Това може да причини стомашно неразположение и диария.

### **3. Как да приемате Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Приемайте една таблетка:
  - два пъти дневно през устата
  - с храна, за да намалите риска от стомашно неразположение.
- Вашият лекар може да повиши дозата Ви, за да контролира кръвната Ви захар.
- Ако имате намалена бъбречна функция, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза.

Трябва да продължите диетата, препоръчана от Вашия лекар, по време на лечение с това лекарство и да следите приема на въглехидрати да е равномерно разпределен през деня.

Това лекарство самостоятелно е малко вероятно да причини необичайно ниски нива на кръвната захар (хипогликемия). Когато това лекарство се използва със сулфонилурейно производно или с инсулин, може да настъпят ниски нива на кръвната захар и Вашия лекар може да намали дозата на сулфонилурейното производно или инсулина.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN**

Ако сте приели повече от предписаната доза от това лекарство, незабавно се свържете с Вашия лекар. Отидете в болница, ако получите симптоми на лактатна ацидоза като усещане за студ или дискомфорт, тежко гадене или повръщане, болка в стомаха, необяснима загуба на тегло, мускулни крампи или учестено дишане (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“).

#### **Ако сте пропуснали да приемете Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN**

Ако сте пропуснали доза, вземете я веднага щом се сетите. Ако не се сетите преди да дойде време за следващата доза, пропуснете забравената доза и се върнете към редовната схема на прием. Не вземайте двойна доза от това лекарство.

#### **Ако сте спрели приема на Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN**

Продължавайте да приемате това лекарство толкова дълго, колкото Ви е предписал Вашият лекар, за да може да продължите да контролирате своята кръвна захар. Не трябва да спирате приема на това лекарство, без да се консултирате първо с Вашия лекар. Ако спрете приема на Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN, Вашата кръвна захар може да се повиши отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси при употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**ПРЕКРАТЕТЕ** приема на Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN и незабавно се свържете с Вашия лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции:

- силна и постоянна болка в корема, която може да стига до гърба, със или без гадене и повръщане, тъй като това може да са признаци на възпален панкреас (панкреатит).

Ситаглиптин/метформинов хидрохлорид може да доведе до много рядка (може да засегне до 1 на 10 000 души), но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“). Ако това се случи, трябва задължително да **спрете приема на Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN и незабавно да се свържете с лекар или най-близката болница**, тъй като лактатната ацидоза може да доведе до кома.

Ако получите сериозна алергична реакция (с неизвестна честота), включително обрив, уртикария, мехури по кожата/белене на кожата и подуване на лицето, устните, езика и гърлото, което може да предизвика затруднение в дишането или гълтането, прекратете приема на това лекарство и веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да Ви предпише лекарство за лечение на алергичната реакция и друго лекарство за Вашия диабет.

Някои пациенти, които приемат метформин, получават следните нежелани реакции при добавяне на ситаглиптин:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души): ниска кръвна захар, гадене, газове, повръщане

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души): болка в стомаха, диария, запек, SUNливост.

Някои пациенти получават диария, гадене, газове, запек, болка в стомаха или повръщане, когато започнат да приемат комбинацията ситаглиптин и метформин (честотата е „чести“).

Някои пациенти получават следните нежелани реакции докато приемат това лекарство със сулфониуреино производно като глимепирид:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души): ниски нива на кръвната захар

Чести: запек

Някои пациенти получават следните нежелани реакции докато приемат това лекарство в комбинация с пиоглитазон:

Чести: подуване на ръцете или краката

Някои пациенти получават следните нежелани реакции, докато приемат това лекарство в комбинация с инсулин:

Много чести: ниски нива на кръвната захар

Нечести: сухота в устата, главоболие

Някои пациенти получават следните нежелани реакции по време на клинични проучвания, докато приемат ситаглиптин самостоятелно (едно от лекарствата в Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN), или при използване в периода след разрешаване за употреба на ситаглиптин/метформинов хидрохлорид или ситаглиптин самостоятелно, или с други антидиабетни лекарства:

Чести: ниски нива на кръвната захар, главоболие, инфекция на горните дихателни пътища, запушен нос или секрет от носа и възпалено гърло, остеоартрит, болка в ръцете или краката

Нечести: замаяване, запек, сърбеж

Редки: намален брой тромбоцити

С неизвестна честота: проблеми с бъбреците (понякога налагащи диализа), повръщане, ставна болка, мускулна болка, болка в гърба, интерстициална белодробна болест, булозен пемфигоид (вид мехури по кожата)

Някои пациенти получават следните нежелани реакции докато приемат метформин самостоятелно:

Много чести: гадене, повръщане, диария, болка в стомаха и загуба на апетит. Тези симптоми може да се появят при започване на приема на метформин и обикновено отшумяват.

Чести: метален вкус, намалени или ниски нива на витамин В12 в кръвта (симптомите могат да включват прекалена умора (отпадналост), възпален и зачервен език (глотит), боцкане (парестезия) или бледа или жълта кожа). Вашият лекар може да назначи някои изследвания, за да се открие причината за Вашите симптоми, тъй като някои от тях може също да са причинени от диабет или други несвързани здравословни проблеми.

Много редки: хепатит (проблем с черния дроб), копривна треска, зачервяване на кожата (обрив) или сърбеж

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25 °С.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN

- Активните вещества са ситаглиптин и метформин.
  - Всяка Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN 50 mg/850 mg филмирана таблетка (таблетка) съдържа ситаглиптинов фумарат, еквивалентен на 50 mg ситаглиптин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.
  - Всяка Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN 50 mg/1 000 mg филмирана таблетка (таблетка) съдържа ситаглиптинов фумарат, еквивалентен на 50 mg ситаглиптин, и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.
- Другите съставки са:
  - Ядро на таблетката: хидроксипропилцелулоза (E463), калциев гидрогенфосфат (E341), кросповидон (E1202), хидрогенирано рициново масло (вж. точка 2), глицеролов дибехенат, магнезиев стеарат (E470b).
  - Филмово покритие: хипромелоза, хидроксипропилцелулоза (E463), титанов диоксид (E171), талк (E553b), стеаринова киселина, червен железен оксид (E172) и черен железен оксид (E172).

### Как изглежда Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN и какво съдържа опаковката

- Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN 50 mg/850 mg филмирани таблетки са розови филмирани таблетки с форма на капсула, приблизителни размери 20 mm x 10 mm x 6 mm, с вдлъбнато релефно означение “SC1” от едната страна.
- Ситаглиптин/Метформинов хидрохлорид SUN 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки са кафяви до червеникаво-кафяви филмирани таблетки с форма на капсула, приблизителни размери 21 mm x 11 mm x 7 mm, с вдлъбнато релефно означение “SC7” от едната страна.

HDPE бутилка със сушител – силикагел/активен въглен.

Опаковки по 28 и 56 филмирани таблетки в бутилка със защитена от деца запушалка или 200 филмирани таблетки в бутилка с капачка на винт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132JH Hoofddorp

Нидерландия

**Производител**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132JH Hoofddorp  
Нидерландия

Terapia S.A.  
Str. Fabricii nr. 124  
Cluj-Napoca, 400632  
Румъния

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/  
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/  
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/  
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/  
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/  
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/  
Ολλανδία/Niderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/  
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Paises Baixos/  
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna  
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./  
+31 (0)23 568 5501

**Deutschland**

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen  
Deutschland  
Tel. +49 (0) 214 40399 0

**España**

Sun Pharma Laboratorios, S.L.  
Rambla de Catalunya 53-55  
08007 Barcelona  
España  
tel. +34 93 342 78 90

**France**

Sun Pharma France  
31 rue des Poissonniers  
92200 Neuilly-sur-Seine France  
Tel. +33 1 41 44 44 50

**Italia**

Sun Pharma Italia Srl  
Viale Giulio Richard, 3  
20143 Milano  
Italia  
tel. +39 02 33 49 07 93

**Polska**

Ranbaxy (Poland) Sp. z o. o.  
ul. Idzikowskiego  
16 00-710 Warszawa Polska  
Tel. +48 22 642 07 75

**România**

Terapia S.A.  
Str. Fabricii nr 124  
Cluj-Napoca, Județul Cluj  
România  
Tel. +40 (264) 501 500

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.