

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

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDETIS

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

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

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 6,9 mg hidrinto ricinų aliejaus.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra sitagliptino fumarato, atitinkančio 50 mg sitagliptino, ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 8 mg hidrinto ricinų aliejaus.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

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

Tabletė yra kapsulės formos, rausva, dengta plėvele, matmenys maždaug 20 mm x 10 mm x 6 mm, vienoje jos pusėje įspausta „SC1“.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletė yra kapsulės formos, nuo rudos iki rausvai rudos spalvos, dengta plėvele, matmenys maždaug 22 mm x 11 mm x 7 mm, vienoje jos pusėje įspausta „SC7“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiems pacientams

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

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

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

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

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

### Dozavimas

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

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

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

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

*Pacientai, kuriems gydymas sitagliptinu kartu su metforminu yra keičiamas*

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

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

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

*Pacientai, kuriems glikemija kontroliuojama nepakankamai metforminu kartu su PPAR $\gamma$  agonistu, vartojant jų didžiausias toleruojamas dozes*

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

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

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

Kad būtų patogų metforminą dozuoti, Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN tiekiamas skirtingos sudėties: 50 mg sitagliptino ir 850 mg arba 1 000 mg metformino hidrochlorido.

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

### Ypatingos populiacijos

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

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

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

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

#### **1 lentelė: Dozės koregavimas inkstų funkcijos sutrikimų turinčiai populiacijai**

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

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

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

#### *Senyvi žmonės*

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

#### *Vaikų populiacija*

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

## Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Sitagliptiną/metformino hidrochloridą reikia vartoti du kartus per parą valgio metu, kad sumažėtų su metformino vartojimu susijusios nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Sitagliptiną/metformino hidrochloridą draudžiama skirti pacientams, kuriems yra:

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

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Bendrieji įspėjimai

1 tipo cukrinio diabeto ir diabetinės ketoacidozės sitagliptinu/metformino hidrochloridu gydyti negalima.

#### Ūminis pankreatitas

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

#### Pieno rūgšties acidozė

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

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

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

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

### Inkstų funkcija

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

### Hipoglikemija

Pacientams, kurie vartoja sitagliptiną/metformino hidrochloridą kartu su sulfonilurėjos dariniu arba kartu su insulinu, yra hipoglikemijos pavojus. Todėl gali reikėti sumažinti sulfonilurėjos darinio arba insulino dozę.

### Padidėjusio jautrumo reakcijos

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

### Buliozinis (pūslinis) pemfigoidas

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

### Operacija

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

### Jodo turinčių kontrastinių medžiagų skyrimas

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

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

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

### Vitamino B12 stoka

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

### Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra hidrinto ricinos aliejaus, kuris gali sukelti skrandžio sutrikimus ir viduriavimą.

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

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

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

### Kartu vartoti nerekomenduojama

#### *Alkoholis*

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

#### *Jodo turinčios kontrastinės medžiagos*

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

### Deriniai, kuriuos vartojant reikia imtis atsargumo priemonių

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

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

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

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

#### Kitų vaistinių preparatų poveikis sitagliptinui

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

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

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

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

#### Sitagliptino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

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

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



## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Nėštumas

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

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

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

### Žindymas

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

### Vaisingumas

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

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

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

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų gydymo sitagliptino/metformino hidrochlorido tabletėmis neatlikta. Vis dėlto sitagliptino/metformino hidrochlorido biologinis ekvivalentiškumas įrodytas ištyrus kartu vartojamus sitagliptiną ir metforminą (žr. 5.2 skyrių). Buvo pastebėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant pankreatitą ir padidėjusio jautrumo reakcijas. Gydant kartu su sulfanilšlapalu hipoglikemija buvo pastebėta 13,8 %, o kartu su insulinu – 10,9 %.

### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

#### *Sitagliptinas ir metforminas*

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardintos žemiau (2-ojoje lentelėje) MedDRA priimtais terminais pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

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

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

\*Nepageidaujamos reakcijos buvo pastebėtos vaistą pateikus į rinką.

† žr. 4.4 skyrių.

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

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

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

#### *Sitagliptinas*

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

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

#### *Metforminas*

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

Dažnio kategorijos pagrįstos informacija, paskelbta metformino preparato charakteristikų santraukoje, skelbiamoje ES.

### Vaikų populiacija

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

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

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

Ketinimo gydyti populiacijoje tarp pacientų, kurie prieš pradėdant tyrimą jau buvo gydomi insulinu ir (arba) sulfonilkarbamido preparatu, sunkios hipoglikemijos dažnis sitagliptinu gydytų pacientų grupėje buvo 2,7 %, o placebo vartojusių - 2,5 %; tarp pacientų, kurie prieš pradėdant tyrimą neįvartojo insulino ir (arba) sulfonilkarbamido preparato, sunkios hipoglikemijos dažnis sitagliptinu gydytų pacientų grupėje buvo 1,0 %, o placebo vartojusių - 0,7 %. Patvirtinto pankreatito reiškinių dažnis sitagliptinu gydytų pacientų grupėje buvo 0,3 %, o placebo vartojusių - 0,2 %.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

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

#### 4.9 Perdozavimas

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

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

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

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

#### Sitagliptinas

##### *Veikimo mechanizmas*

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

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

#### *Klinikinis veiksmingumas ir saugumas*

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

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

#### Sitagliptino ir metformino derinio tyrimai

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

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

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

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

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

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

#### Sitagliptino, metformino ir insulino derinio tyrimas

24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas buvo sudarytas siekiant įvertinti vieną kartą per parą vartojamos 100 mg sitagliptino dozės saugumą ir veiksmingumą, papildant juo gydymą insulinu (vartojamu pastovia doze mažiausiai 10 savaičių) su metforminu arba be jo (mažiausiai

1500 mg). Pacientams, vartojusiems mišraus insulino, vidutinė paros dozė buvo 70,9 vieneto per parą. Pacientams, vartojusiems ne mišraus insulino (vidutinės veikimo trukmės arba ilgo veikimo), vidutinė paros dozė buvo 44,3 vieneto per parą. Duomenys apie 73 % pacientų, kurie taip pat vartojo ir metforminą, pateikti 3 lentelėje. Gydomo papildymas sitagliptinu lėmė reikšmingą glikemijos rodmenų pagerėjimą. Nė vienoje grupėje reikšmingų kūno masės pokyčių, lyginant su buvusiu prieš pradedant tyrimą, nebuvo.

### 3 lentelė. HbA<sub>1c</sub> kiekio pokyčiai sitagliptino ir metformino placebo kontroliuojamų sudėtinio gydymo tyrimų metu\*

| Tyrimas   | Vidutinis pradinis HbA <sub>1c</sub> kiekis (%) | Vidutinis HbA <sub>1c</sub> kiekio (%) pokytis, palyginti su pradiniu | Placebu koreguotas vidutinis HbA <sub>1c</sub> kiekio (%) pokytis (95 % PI) |
|---|---|---|---|
| Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą metforminu <sup>II</sup> (N = 453)                          | 8,0   | -0,7 <sup>†</sup>   | -0,7 <sup>†,‡</sup><br>(-0,8; -0,5)   |
| Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą glimepirido ir metformino deriniu <sup>II</sup> (N = 115)   | 8,3   | -0,6 <sup>†</sup>   | -0,9 <sup>†,‡</sup><br>(-1,1; -0,7)   |
| Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą pioglitazono ir metformino deriniu <sup>II</sup> (N = 152)  | 8,8   | -1,2 <sup>†</sup>   | -0,7 <sup>†,‡</sup><br>(-1,0; -0,5)   |
| 100 mg per parą sitagliptino dozė, pridėta prie tebesitęsiančio gydymo insulinu ir metforminu <sup>II</sup> (N = 223) | 8,7   | -0,7 <sup>§</sup>   | -0,5 <sup>§,‡</sup><br>(-0,7; -0,4)   |
| Pradinis gydymas (du kartus per parą) <sup>II</sup> : sitagliptinas 50 mg ir metforminas 500 mg (N = 183)             | 8,8   | -1,4 <sup>†</sup>   | -1,6 <sup>†,‡</sup><br>(-1,8; -1,3)   |
| Pradinis gydymas (du kartus per parą) <sup>II</sup> : sitagliptinas 50 mg ir metforminas 1 000 mg (N = 178)           | 8,8   | -1,9 <sup>†</sup>   | -2,1 <sup>†,‡</sup><br>(-2,3; -1,8)   |

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

<sup>†</sup> Mažiausių kvadratų vidurkiai koreguoti pagal ankstesnį antihiperглиkeminių gydymą ir bazinę reikšmę.

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

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

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

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

52 savaičių trukmės tyrimo metu buvo lygintas papildomos kartą per parą vartojamos 100 mg sitagliptino dozės arba glipizido (sulfonilurėjos darinio) veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems gydymo vien metforminu metu gliukozės kiekis kraujyje buvo kontroliuojamas nepakankamai, nustatyta, kad sitagliptinas panašiai kaip glipizidas sumažino HbA<sub>1c</sub> kiekį (-0,7 % vidutinis pokytis 52-ąją savaitę, kuomet prieš pradedant tyrimą HbA<sub>1c</sub> buvo maždaug 7,5 % abiejose grupėse). Vidutinė glipizido paros dozė, kurią vartojo lyginamosios grupės tiriamieji, buvo 10 mg ir

apytikriai 40 % pacientų visu tyrimo laikotarpiu reikėjo  $\leq 5$  mg paros dozės. Tačiau dėl nepakankamo veiksmingumo gydymą sitagliptinu nutraukė daugiau pacientų, negu gydymą glipizidu. Sitagliptino vartojusių pacientų kūno masė, palyginti su bazine, tyrimo metu reikšmingai sumažėjo (-1,5 kg), glipizido vartojusių pacientų - reikšmingai padidėjo (+1,1 kg). Šio tyrimo metu insulino gamybos ir išskyrimo veiksmingumo žymuo, t.y. proinsulino ir insulino santykis, gydant sitagliptinu pagerėjo, o gydant glipizidu pablogėjo. Sitagliptino vartojusiems pacientams hipoglikemijos dažnis (4,9 %) buvo reikšmingai mažesnis negu vartojusiems glipizido (32 %).

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

## Metforminas

### *Veikimo mechanizmas*

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

Metforminas gali veikti trimis būdais:

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

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

### *Klinikinis veiksmingumas ir saugumas*

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

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

- metformino vartojusių pacientų grupėje reikšmingai sumažėjo absoliuti bet kokių su cukriniu diabetu susijusių komplikacijų pasireiškimo rizika (29,8 atvejo/1 000 pacientų per metus), palyginus su vien dieta gydytų pacientų grupe (43,3 atvejo/1 000 pacientų per metus,  $p = 0,0023$ ) ir palyginus sulfonilurėjos dariniais ir insuliniu gydytų pacientų grupėmis (40,1 atvejo/1 000 pacientų per metus,  $p = 0,0034$ );

- reikšmingai sumažėjo su diabetu susijusio mirtingumo absoliuti rizika: 7,5 atvejo/1 000 pacientų per metus metformino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su 12,7 atvejo/1 000 pacientų per metus vien dieta gydytų pacientų grupėje ( $p = 0,017$ );
- reikšmingai sumažėjo bendrojo mirtingumo absoliuti rizika: 13,5 atvejo/1 000 pacientų per metus metformino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su 20,6 atvejo/1 000 pacientų per metus vien dieta gydytų pacientų grupėje ( $p = 0,011$ ) ir 18,9 atvejo/1 000 pacientų per metus sulfonilurėjos dariniais ir insulinu gydytų pacientų grupėmis ( $p = 0,021$ );
- reikšmingai sumažėjo miokardo infarkto absoliuti rizika: 11 atveju/1 000 pacientų per metus metformino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su 18 atveju/1 000 pacientų per metus vien dieta gydytų pacientų grupėje ( $p = 0,01$ ).

Atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo TECOS ketinimo gydyti populiacijos dydis buvo 14671 pacientas, kurių HbA<sub>1c</sub> buvo nuo  $\geq 6,5$  iki 8,0 %, jie sirgo ŠK liga ir buvo gydomi sitagliptinu (7332) 100 mg per parą (arba 50 mg per parą, jeigu pradinis GFG buvo  $\geq 30$  ir  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) doze arba placebo (7339), kai abu preparatai buvo paskirti papildomai prie įprastos priežiūros, vykdytos pagal regioninius HbA<sub>1c</sub> ir širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių kontrolės standartus. Pacientai, kurių aGFG buvo  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, į šį tyrimą nebuvo įtraukiami. Tiriamojoje populiacijoje buvo įtraukti 2004 75 metų ir vyresni pacientai bei 3324 pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi (aGFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

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

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

2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams po stebėsenos laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 3 metai, sitagliptinas, pridėtas prie įprastos priežiūros, sunkių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių arba hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo rizikos nepadidino, palyginus su įprasta priežiūra be sitagliptino (4 lentelė).

**4 lentelė. Sudėtinų širdies ir kraujagyslių vertinamųjų baigčių ir svarbiausiųjų papildomų vertinamųjų baigčių dažniai**

|  | Sitagliptinas 100 mg |                               | Placebas   |                               | Rizikos santykis (95 % PI) | p-vertė <sup>†</sup> |
|--|----------------------|-------------------------------|------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------|
|  | N (%)                | Dažnis per 100 paciento metų* | N (%)      | Dažnis per 100 paciento metų* |                            |                      |
| <b>Ketinimo gydyti populiacijos analizė</b>  |                      |                               |            |                               |                            |                      |
| <b>Pacientų skaičius</b>   | 7332                 |                               | 7339       |                               |                            |                      |
| <b>Pagrindinė sudėtinė vertinamoji baigtis</b><br>(kardiovaskulinė mirtis, nemirtinas miokardo infarktas, nemirtinas insultas ar hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos) | 839 (11,4)           | 4,1                           | 851 (11,6) | 4,2                           | 0,98 (0,89 – 1,08)         | < 0,001              |
| <b>Papildoma sudėtinė vertinamoji baigtis</b><br>(kardiovaskulinė mirtis, nemirtinas miokardo infarktas ar nemirtinas insultas)  | 745 (10,2)           | 3,6                           | 746 (10,2) | 3,6                           | 0,99 (0,89 – 1,10)         | < 0,001              |



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

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

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

<sup>‡</sup> Hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo analizė buvo pakoreguota pagal prieš pradėdant tyrimą buvusį širdies nepakankamumą.

## Vaikų populiacija

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Sitagliptinas/metformino hidrochloridas

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

Toliau nurodytos kiekvienos Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN veikliosios medžiagos farmakokinetinės savybės atskirai.

### Sitagliptinas

#### *Absorbicija*

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

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

#### *Pasiskirstymas*

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

#### *Biotransformacija*

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

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

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

#### *Eliminacija*

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

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

#### *Farmakokinetika specialių grupių pacientų organizme*

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

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Buvo atliktas vienos dozės atvirasis klininis tyrimas, kurio metu vertinta sumažintos sitagliptino dozės (50 mg) farmakokinetika pacientų, sergančių įvairaus sunkumo lėtiniu inkstų funkcijos sutrikimu, organizme, palyginti su farmakokinetika sveikų kontrolinės grupės tiriamųjų organizme.

Tyrimė dalyvavo pacientai, kuriems buvo nustatytas lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, o taip pat pacientai, kuriems buvo GSIL ir kuriems buvo atliekamos hemodializės procedūros. Be to, inkstų funkcijos sutrikimo įtaka sitagliptino farmakokinetikai 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (įskaitant GSIL), buvo įvertinta populiacijų farmakokinetikos analizės metodu.

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

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

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

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

#### *Senyvi žmonės*

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

#### *Vaikų populiacija*

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

#### *Kitų grupių pacientai*

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

### Metforminas

#### *Absorbcija*

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

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

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

#### *Pasiskirstymas*

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

#### *Biotransformacija*

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

#### *Eliminacija*

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

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Sitagliptinui/metformino hidrochloridui tyrimų su gyvūnais neatlikta.

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

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

#### Sitagliptinas

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

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

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

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

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

### Metforminas

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

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Hidroksipropilceliuliozė (E463)  
Kalcio vandenilio fosfatas (E341)  
Krospovidonas (E1202)  
Hidrintas ricinų aliejus  
Glicerolio dibehenatas  
Magnio stearatas (E470b)

#### Plėvelė

Hipromeliozė  
Hidroksipropilceliuliozė (E463)  
Titano dioksidas (E171)  
Talkas (E553b)  
Stearino rūgštis  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

DTPE buteliukas su silikagelio ir anglies sausikliu.

28, 56 plėvele dengtos tabletės buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu arba 200 plėvele dengtų tablečių buteliuke su užsukamuuju dangteliu.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

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

EU/1/23/1720/001

EU/1/23/1720/002

EU/1/23/1720/003

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

EU/1/23/1720/004

EU/1/23/1720/005

EU/1/23/1720/006

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2023 m. kovo 31 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Spausdintame vaisto pakuotės lapelyje turi būti nurodytas gamintojo, atsakingo už atitinkamos serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

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

Receptinis vaistinis preparatas.

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

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

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

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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



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

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

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

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
sitagliptinas ir metformino hidrochloridas

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

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

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

Sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

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

plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės

56 plėvele dengtos tabletės

200 plėvele dengtų tablečių

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

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

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

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

sitagliptin/metformin hydrochloride sun 50 mg/850 mg

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

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

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

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**Buteliuko etiketė**

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

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
sitagliptinas/metformino hidrochloridas

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

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

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

Sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

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

plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės

56 plėvele dengtos tabletės

200 plėvele dengtų tablečių

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

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sun Pharma logo

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

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

Duomenys nebūtini.

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

Duomenys nebūtini.

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės  
sitagliptinas/metformino hidrochloridas

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

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

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės

56 plėvele dengtos tabletės

200 plėvele dengtų tablečių

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

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

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

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

sitagliptin/metformin hydrochloride sun 50 mg/1 000 mg

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

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

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

PC  
SN  
NN



## INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

### Buteliuko etiketė

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės  
sitagliptinas/metformino hidrochloridas

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

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

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės

56 plėvele dengtos tabletės

200 plėvele dengtų tablečių

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

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sun Pharma logo

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

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

Duomenys nebūtini.

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

Duomenys nebūtini.

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės sitagliptinas ir metformino hidrochloridas**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kas yra 2 tipo cukrinis diabetas?

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

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

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

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

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

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

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

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Buvo pastebėta, kad kai kurie sitagliptiną/metformino hidrochloridą vartoję pacientai susirgo kasos uždegimu (pankreatitu) (žr. 4 skyrių).

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

### **Pieno rūgšties acidozės rizika**

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

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

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

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

Pieno rūgšties acidozės simptomai gali būti:

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

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

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

- jeigu sergate ar sirgote kasos liga (pavyzdžiui, pankreatitu);
- jeigu Jums yra arba buvo tulžies akmenys, priklausomybė nuo alkoholio ar labai daug trigliceridų (tam tikros rūšies riebalų) kraujyje. Šie susirgimai gali padidinti tikimybę susirgti pankreatitu (žr. 4 skyrių);
- jeigu sergate 1 tipo cukriniu diabetu. Kartais jis vadinamas nuo insulino priklausomu cukriniu diabetu;
- jeigu yra arba buvo padidėjusio jautrumo reakcija sitagliptinui, metforminui arba Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN (žr. 4 skyrių);
- jeigu vartojate sulfonilurėjos darinio arba insulino, vaistų cukriniui diabetui gydyti, kartu su Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN, dėl ko gali per daug sumažėti cukraus kiekis kraujyje (pasireikšti hipoglikemija); gydytojas gali sumažinti vartojamo sulfonilurėjos darinio arba insulino dozę.

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

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

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

### **Vaikams ir paaugliams**

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

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

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

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

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

- digoksiną (nereguliariam širdies plakimui ir kitiems širdies veiklos sutrikimams gydyti). Kol vartosite Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN, gali reikėti tikrinti digoksino koncentraciją Jūsų kraujyje.

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

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

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

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

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

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

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

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus**

Tai gali sukelti skrandžio sutrikimus ir viduriavimą.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų): mažas cukraus kiekis kraujyje.

Dažnas: vidurių užkietėjimas.

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

Dažnas: rankų arba kojų patinimas.

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

Labai dažnas: mažas cukraus kiekis kraujyje.

Nedažnas: burnos džiūvimas, galvos skausmas.



Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems ligoniams, klinikinių tyrimų metu vartojusiems tik sitagliptiną (vieną iš Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN vaistinių medžiagų), arba po vaisto registracijos vartojusiems sitagliptiną/metformino hidrochloridą ar sitagliptiną vieną ar kartu su kitais vaistais nuo diabeto:

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

Nedažnas: galvos svaigimas, vidurių užkietėjimas, niežulys.

Retas: sumažėjęs trombocitų skaičius.

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

Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems ligoniams, vartojusiems vien metformino

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

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

Labai retas: hepatitas (kepenų sutrikimas), dilgėlinė, odos paraudimas (bėrimas) arba niežulys

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

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

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

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

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

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN sudėtis**

- Veikliosios medžiagos yra sitagliptinas ir metforminas.
  - o Kiekvienoje Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/850 mg plėvele dengtoje tabletėje yra sitagliptino fumarato kiekis, atitinkantis 50 mg sitagliptino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.
  - o Kiekvienoje Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/1 000 mg plėvele dengtoje tabletėje yra sitagliptino fumarato kiekis, atitinkantis 50 mg sitagliptino, ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.
- Pagalbinės medžiagos.
  - o Tabletės šerdis: hidroksipropilceliuliozė (E463), kalcio vandenilio fosfatas (E341), krospovidonas (E1202), hidrintas ricinų aliejus (žr. 2 skyrių), glicerolio dibehenatas, magnio stearatas (E470b).

- Tabletės plėvelė: hipromeliozė, hidroksipropilceliuliozė (E463), titano dioksidas (E171), talkas (E553b), stearino rūgštis, raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172).

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

- Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/850 mg plėvelė dengtos tabletės yra kapsulės formos, rausvos, dengtos plėvelė, matmenys maždaug 20 mm x 10 mm x 6 mm, vienoje pusėje įspausta „SC1“.
- Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/1 000 mg plėvelė dengtos tabletės yra kapsulės formos, nuo rudos iki rausvai rudos spalvos, dengtos plėvelė, matmenys maždaug 22 mm x 11 mm x 7 mm, vienoje pusėje įspausta „SC7“.

DTPE buteliukas su silikagelio ir anglies sausikliu.

28, 56 plėvelė dengtos tabletės buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu arba 200 plėvelė dengtų tablečių buteliuke su užsukamuuju dangteliu.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

Terapia S.A.

Str. Fabricii nr. 124  
Cluj-Napoca, 400632  
Rumunija

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

**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/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Paises Baixos/

Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna

Tel./тел./tlf./τηλ./Τίμi/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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

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