

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg tabletki powlekane
Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera sitagliptyny chlorowodorek jednowodny, co odpowiada 50 mg sitagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodorku.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera sitagliptyny chlorowodorek jednowodny, co odpowiada 50 mg sitagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg tabletki powlekane

Różowa tabletka w kształcie kapsułki, dwuwypukła o ściętych brzegach, z wytłoczonym „M” po jednej stronie tabletki i „SM5” po drugiej stronie. Wymiary: około 20 mm × 10 mm.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

Brzoskwiniowa do brązowej tabletka w kształcie kapsułki, dwuwypukła o ściętych brzegach, z wytłoczonym „M” po jednej stronie tabletki i „SM7” po drugiej stronie. Wymiary: około 21 mm × 10 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan wskazany jest do stosowania, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii, lub u pacjentów już leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan jest wskazany w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (ang. PPAR γ , peroxisome proliferator-activated receptor gamma) (np. tiazolidynedionem) oprócz diety i ćwiczeń

fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR γ .

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan jest także wskazany do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę przeciwcukrzycowych sitagliptyny/chlorowodorku metforminy należy każdorazowo dostosować na podstawie aktualnego schematu leczenia oraz skuteczności i tolerancji, przy czym nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 100 mg sitagliptyny.

Dorośli z prawidłową czynnością nerek ($GFR \geq 90$ ml/min)

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią, stosujący maksymalne tolerowane dawki metforminy w monoterapii

U pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania metforminy w monoterapii, zwykle stosowana dawka początkowa powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz przyjmowanej już dawki metforminy.

Pacjenci już przyjmujący jednocześnie sitagliptynę i metforminę

W przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie sitagliptynę i metforminę sitagliptyna/chlorowodorek metforminy powinny być włączane do leczenia w dawce odpowiadającej przyjmowanym już dawkom sitagliptyny i metforminy.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i pochodną sulfonilomocznika

Dawka powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki już przyjmowanej. W przypadku stosowania sitagliptyny/chlorowodorku metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika może być konieczne obniżenie dawki pochodnej sulfonilomocznika w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i agonisty receptora PPAR γ

Dawka powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki już przyjmowanej.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia insuliną i maksymalną tolerowaną dawką metforminy

Dawka powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki już przyjmowanej. W przypadku stosowania sitagliptyny/chlorowodorku metforminy w skojarzeniu z insuliną może być konieczne obniżenie dawki insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Dla różnych dawek metforminy, sitagliptyna/chlorowodorek metforminy są dostępne w tabletkach zawierających 50 mg sitagliptyny oraz 850 mg metforminy chlorowodorku lub 1000 mg metforminy chlorowodorku.

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować zalecaną dietę o odpowiednim rozkładzie spożycia węglowodanów w ciągu dnia.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego [ang. GFR, glomerular filtration rate] ≥ 60 ml/min). Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

Maksymalna dawka dobową metforminy powinna być optymalnie podzielona na 2–3 dawki na dobę. Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością GFR < 60 ml/min, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

Jeśli nie ma postaci sitagliptyny/chlorowodorku metforminy o odpowiedniej mocy, należy zastosować poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformina</u>	<u>Sitagliptyna</u>
60-89	Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.	Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.
45-59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.
30-44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg.
< 30	Metformina jest przeciwwskazana.	Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować sitagliptyny/chlorowodorku metforminy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ metformina i sitagliptyna są wydalane przez nerki, należy zachować ostrożność podczas stosowania sitagliptyny/chlorowodorku metforminy u starszych pacjentów. Pomocniczo w zapobieganiu związanej z przyjmowaniem metforminy kwasicy mleczanowej, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, konieczne jest monitorowanie czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Sitagliptyny/chlorowodorku metforminy nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat ze względu na niewystarczającą skuteczność. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sitagliptyny/chlorowodorku metforminy u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Sitagliptynę/chlorowodorek metforminy należy przyjmować dwa razy na dobę podczas posiłku w celu ograniczenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, związanych z przyjmowaniem metforminy.

4.3 Przeciwwskazania

Sitagliptyna/chlorowodorek metforminy są przeciwwskazane u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkty 4.4 i 4.8);
- każdym rodzajem ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa);
- cukrzycowym stanem przedśpiączkowym;
- ciężką niewydolnością nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) (patrz punkt 4.4);
- ostrymi stanami mogącymi zmieniać czynność nerek, jak na przykład:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs,
 - donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod (patrz punkt 4.4);
- ostrą lub przewlekłą chorobą, która może spowodować niedotlenienie tkanek, taką jak:
 - niewydolność serca lub układu oddechowego,
 - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
 - wstrząs;
- zaburzeniami czynności wątroby;
- ostrym zatruciem alkoholowym, alkoholizmem;
- karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Nie należy stosować sitagliptyny/chlorowodoru metforminy u pacjentów z cukrzycą typu 1 i nie wolno go stosować w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Po odstawieniu sitagliptyny (z leczeniem wspomagającym lub bez) zaobserwowano ustąpienie zapalenia trzustki, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonu. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy odstawić sitagliptynę/chlorowodorek metforminy oraz inne potencjalnie budzące wątpliwości produkty lecznicze. W przypadku potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpoczynać leczenia sitagliptyną/metforminą. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężkie wymioty, biegunka, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi ($< 7,35$), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Pacjenci ze stwierdzonymi lub podejrzanymi chorobami mitochondrialnymi

U pacjentów ze stwierdzonymi chorobami mitochondrialnymi, takimi jak zespół encefalopatii mitochondrialnej z kwasicą mleczanową i incydentami podobnymi do udarów (MELAS, ang. mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) oraz cukrzyca z głuchotą dziedziczna w sposób matczyzny (MIDD, ang. maternal inherited diabetes and deafness), stosowanie metforminy nie jest zalecane z powodu ryzyka nasilenia kwasicy mleczanowej i powikłań neurologicznych, co może prowadzić do nasilenia choroby.

Jeśli u pacjenta po przyjęciu metforminy wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o zespole MELAS lub MIDD, należy natychmiast przerwać leczenie metforminą i przeprowadzić szybką ocenę diagnostyczną.

Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 4.2). Sitagliptyna/chlorowodorek metforminy są przeciwwskazane u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy go tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek (patrz punkt 4.3).

Hipoglikemia

U pacjentów przyjmujących sitagliptynę/chlorowodorek metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną może wystąpić ryzyko hipoglikemii. Konieczne może być zatem zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych sitagliptyną. Reakcje te obejmują anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy oraz złuszczone choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Początek tych reakcji występował w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia sitagliptyną, a w przypadku kilku zgłoszeń po pierwszej dawce. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie sitagliptyny/chlorowodoru metforminy, ocenić czy są możliwe inne przyczyny zdarzenia oraz zastosować alternatywną metodę leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.8).

Pemfigoid pęcherzowy

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie pemfigoidu pęcherzowego u pacjentów przyjmujących inhibitory DPP-4, w tym sitagliptynę. W przypadku podejrzenia pemfigoidu pęcherzowego należy przerwać stosowanie sitagliptyny/chlorowodoru metforminy.

Zabieg chirurgiczny

Podawanie sitagliptyny/chlorowodoru metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie sitagliptyny/chlorowodoru metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować go przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie sitagliptyny/chlorowodoru metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Zmiana stanu klinicznego pacjentów z uprzednio kontrolowaną cukrzycą typu 2

Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio dobrze wyrównaną w wyniku stosowania sitagliptyny/chlorowodoru metforminy, u których wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub choroby kliniczne (zwłaszcza niesprecyzowane i słabo określone) powinni zostać niezwłocznie poddani badaniu na obecność oznak kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować poziom elektrolitów i ketonów w surowicy, stężenie glukozy we krwi oraz, w przypadku wskazań, odczyn pH krwi i stężenia mleczanów, pirogronianów i metforminy. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych dwóch rodzajów kwasicy, należy natychmiast odstawić leczenie i zastosować odpowiednie środki zaradcze.

Niedobór witaminy B12

Metformina może zmniejszyć stężenia witaminy B12 w surowicy. Ryzyko niskich stężeń witaminy B12 zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki metforminy, czasu trwania leczenia i (lub) u pacjentów z czynnikami ryzyka o potwierdzonym związku z niedoborem witaminy B12. W przypadku podejrzenia niedoboru witaminy B12 (takiego jak niedokrwistość lub neuropatia) należy monitorować stężenia witaminy B12 w surowicy. U pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia niedoboru witaminy B12 mogą być konieczne okresowe kontrole stężenia witaminy B12. Leczenie metforminą należy kontynuować dopóki jest tolerowane i nie ma przeciwwskazań do jego stosowania oraz zapewniono odpowiednie leczenie wyrównujące niedobór witaminy B12 zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne podawanie dawek wielokrotnych sitagliptyny (50 mg dwa razy na dobę) i metforminy (1000 mg dwa razy na dobę) pacjentom z cukrzycą typu 2 nie zmieniało w istotny sposób farmakokinetyki sitagliptyny ani metforminy.

Nie przeprowadzono farmakokinetycznych badań dotyczących interakcji sitagliptyny/chlorowodorku metforminy z lekami, jednak badania takie przeprowadzono dla poszczególnych substancji czynnych, sitagliptyny i metforminy.

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie sitagliptyny/chlorowodorku metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jego stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie sitagliptyny/chlorowodorku metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy 2 (ang. COX, cyclo-oxygenase) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów leczniczych w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które wpływają na wspólny układ transportu w kanalikach nerkowych biorących udział w wydalaniu metforminy przez nerki (np. inhibitory transportera kationów organicznych 2 [ang. OCT2, organic cationic transporter-2] / transportera usuwania wielu leków i toksyn [ang. MATE, multidrug and toxin extrusion], takich jak ranolazyna, wandetanib, dolutegrawir oraz cymetydyna) może zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na metforminę oraz ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej. Należy rozważyć korzyści i zagrożenia związane z jednoczesnym stosowaniem leków. W przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych należy rozważyć ściśle monitorowanie kontroli glikemii, dostosowanie dawki w ramach zalecanego dawkowania oraz zmiany w leczeniu cukrzycy.

Glikokortykosteroidy (podawane ogólnie lub miejscowo), agoniści receptorów beta-2-adrenergicznych i diuretyki wykazują aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować o tym pacjentów i częściej kontrolować stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Jeśli okaże się to konieczne, należy dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w trakcie leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

Inhibitory ACE mogą obniżać poziom glukozy we krwi. Jeśli okaże się to konieczne, należy dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w trakcie leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

Wpływ innych produktów leczniczych na sitagliptynę

Dane z badań w warunkach *in vitro* oraz dane kliniczne opisane poniżej wskazują, że ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji w następstwie jednoczesnego podania innych produktów leczniczych jest niewielkie.

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczenie metabolizmu sitagliptyny jest CYP3A4, ze współudziałem CYP2C8. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, metabolizm, także przy udziale CYP3A4, ma tylko niewielki wpływ na klirens sitagliptyny. Metabolizm może mieć bardziej istotny wpływ na eliminację sitagliptyny w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek (ang. ESRD, end-stage

renal disease). Z tej przyczyny silnie działające inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir, klarytromycyna) mogą zmieniać farmakokinetykę sitagliptyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Wpływ silnie działających inhibitorów CYP3A4 w przypadku zaburzenia czynności nerek nie był oceniany w badaniach klinicznych.

Badania transportu leku w warunkach *in vitro* wykazały, że sitagliptyna jest substratem dla glikoproteiny P oraz transportera anionów organicznych 3 (ang. OAT3, organic anion transporter-3). Transport sitagliptyny, w którym pośredniczy OAT3, hamowany był w warunkach *in vitro* przez probenecyd, chociaż ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji uznawane jest za niewielkie. Jednoczesne stosowanie inhibitorów OAT3 nie było oceniane w warunkach *in vivo*.

Cyklosporyna: Przeprowadzono badanie w celu określenia wpływu cyklosporyny, silnego inhibitora glikoproteiny P, na farmakokinetykę sitagliptyny. Jednoczesne podanie sitagliptyny w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 100 mg z cyklosporyną w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 600 mg zwiększało wartość AUC oraz C_{max} sitagliptyny odpowiednio o około 29% i 68%. Takich zmian farmakokinetyki sitagliptyny nie uznano za istotne klinicznie. Klirens nerkowy sitagliptyny nie uległ znaczącej zmianie. Z tego względu nie należy spodziewać się znaczących interakcji z innymi inhibitorami glikoproteiny P.

Wpływ sitagliptyny na inne produkty lecznicze

Digoksyna: Sitagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w osoczu krwi. W wyniku stosowania przez 10 dni digoksyny w dawce 0,25 mg jednocześnie z sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę osoczowe AUC dla digoksyny zwiększyło się średnio o 11%, a osoczowe wartości C_{max} średnio o 18%. Nie zaleca się dostosowywania dawki digoksyny. Jednak w przypadku jednoczesnego stosowania sitagliptyny i digoksyny należy monitorować pacjentów, u których istnieje ryzyko zatrucia digoksyną.

Dane z badań *in vitro* wskazują, że sitagliptyna nie hamuje ani nie indukuje izoenzymów CYP450. W badaniach klinicznych sitagliptyna nie powodowała znaczących zmian farmakokinetyki metforminy, gliburydu, symwastatyny, rozyglitazonu, warfaryny czy doustnych leków antykoncepcyjnych, wskazując na niewielką możliwość wchodzenia w interakcje z substratami CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i transporterem kationów organicznych (ang. OCT, organic cationic transporter) w warunkach *in vivo*. Sitagliptyna w warunkach *in vivo* może być słabym inhibitorem glikoproteiny P.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania sitagliptyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ sitagliptyny na reprodukcję w przypadku stosowania dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Ograniczona ilość danych sugeruje, że stosowanie metforminy u kobiet w okresie ciąży nie zwiększa ryzyka wystąpienia wad wrodzonych. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania metforminy nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Sitagliptyny/chlorowodorku metforminy nie należy stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka pragnie zajść w ciążę lub w przypadku gdy zajdzie w ciążę, należy odstawić leczenie i jak najszybciej przejść na leczenie insuliną.

Karmienie piersią

Nie prowadzono badań na zwierzętach w okresie laktacji otrzymujących substancje czynne zawarte w tym produkcie leczniczym. W badaniach prowadzonych dla poszczególnych substancji czynnych stwierdzono, że zarówno sitagliptyna jak i metformina przenikają do mleka samic szczura w okresie laktacji. Metformina przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Nie wiadomo, czy sitagliptyna przenika do mleka ludzkiego. W związku z powyższym nie wolno stosować sitagliptyny/chlorowodoru metforminy u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność u samców i samic zwierząt. Brak danych dotyczących wpływu sitagliptyny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sitagliptyna/chlorowodorek metforminy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, należy wziąć pod uwagę, że w przypadku stosowania sitagliptyny zgłaszano występowanie zawrotów głowy i senności.

Ponadto należy ostrzec pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania sitagliptyny/chlorowodoru metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub z insuliną.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nie prowadzono terapeutycznych badań klinicznych sitagliptyny/chlorowodoru metforminy w tabletkach, jednak wykazano biorównoważność sitagliptyny/chlorowodoru metforminy z podawaniem sitagliptyny jednocześnie z metforminą (patrz punkt 5.2). Zgłaszano poważne działania niepożądane, w tym zapalenie trzustki i reakcje nadwrażliwości. Zgłaszano występowanie hipoglikemii w przypadku leczenia skojarzonego z pochodną sulfonilomocznika (13,8%) i insuliną (10,9%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Sitagliptyna i metformina

Działania niepożądane podano poniżej zgodnie z MedDRA, według klasyfikacji układów i narządów oraz całkowitej częstości występowania (Tabela 1). Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Częstość występowania działań niepożądanych dla sitagliptyny i metforminy stosowanych w monoterapii w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
trombocytopenia	rzadko

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
Zaburzenia układu immunologicznego	
reakcje nadwrażliwości, w tym odpowiedzi anafilaktyczne ^{*,†}	częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
hipoglikemia [†]	często
zmniejszenie stężenia/niedobór witaminy B12 [†]	często
Zaburzenia układu nerwowego	
senność	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
śródmiażdżowa choroba płuc [*]	częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
biegunka	niezbyt często
nudności	często
wzdęcia	często
zaparcia	niezbyt często
ból w górnej części brzucha	niezbyt często
wymioty	często
ostre zapalenie trzustki ^{*,†,‡}	częstość nieznana
martwicze i krwotoczne zapalenie trzustki ze skutkiem śmiertelnym lub bez ^{*,†}	częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
świąd [*]	niezbyt często
obrzęk naczynioruchowy ^{*,†}	częstość nieznana
wysypka ^{*,†}	częstość nieznana
pokrzywka ^{*,†}	częstość nieznana
zapalenie naczyń skóry ^{*,†}	częstość nieznana
złuszczające choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona ^{*,†}	częstość nieznana
pemfigoid pęcherzowy [*]	częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
bóle stawów [*]	częstość nieznana
bóle mięśni [*]	częstość nieznana
ból kończyn [*]	częstość nieznana
ból pleców [*]	częstość nieznana
artropatia [*]	częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
zaburzenia czynności nerek [*]	częstość nieznana
ostra niewydolność nerek [*]	częstość nieznana

* Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

† Patrz punkt 4.4.

‡ Patrz Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Obserwowano większą częstość występowania niektórych działań niepożądanych przy stosowaniu sitagliptyny i metforminy w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi w porównaniu z badaniami sitagliptyny i metforminy stosowanych w monoterapii. Obejmowały one hipoglikemię (działanie niepożądane występowało bardzo często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliną), zaparcia (często przy stosowaniu z pochodnymi sulfonylomocznika), obrzęki obwodowe (często przy stosowaniu z pioglitazonem) i ból głowy oraz suchość w ustach (niezbyt często przy stosowaniu z insuliną).

Sitagliptyna

W badaniach dotyczących porównania sitagliptyny stosowanej w monoterapii w dawce 100 mg raz na dobę do placebo, do odnotowanych działań niepożądanych leku należały: ból głowy, hipoglikemia, zaparcia oraz zawroty głowy.

U tych pacjentów działania niepożądane zgłaszane niezależnie od związku przyczynowego z produktem leczniczym występowały z częstością co najmniej 5%, w tym zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie błony śluzowej nosogardła. Ponadto, występowanie zapalenia kości i stawów oraz bólu kończyn zgłaszano niezbyt często (z częstością > 0,5% większą u pacjentów leczonych sitagliptyną niż w grupie kontrolnej).

Metformina

Objawy ze strony układu pokarmowego zgłaszano bardzo często w badaniach klinicznych metforminy i po wprowadzeniu metforminy do obrotu. Objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, występowały najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępowały samoistnie. Dodatkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem metforminy to: metaliczny posmak w ustach (często), kwasica mleczanowa, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, pokrzywka, rumień i świąd (bardzo rzadko). Kategorie częstości występowania oparte są na informacjach zawartych w dostępnej w UE Charakterystyce Produktu Leczniczego dla metforminy.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem sitagliptyny/chlorowodorku metforminy u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 w wieku od 10 do 17 lat profil działań niepożądanych był zasadniczo porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych. U dzieci i młodzieży przyjmujących lub nieprzyjmujących insulinę podstawową, stosowanie sitagliptyny wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii.

Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS

Do badania TECOS (ang. TECOS, Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin), oceniającego wpływ sitagliptyny na układ sercowo-naczyniowy włączono 7332 pacjentów leczonych sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) oraz 7339 pacjentów z populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem otrzymujących placebo. Obie metody leczenia stosowano jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA_{1c} i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. CV, cardiovascular). Całkowita częstość występowania ciężkich działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących sitagliptynę była podobna do tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo.

W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania stosowali insulinę i (lub) sulfonylomocznik, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną wynosiła 2,7% i 2,5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania nie stosowali insuliny i (lub) sulfonylomocznika, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną wynosiła 1,0% i 0,7% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Częstość

występowania obiektywnie potwierdzonych przypadków zapalenia trzustki w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną wynosiła 0,3% i 0,2% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych osób i z grupą kontrolną sitagliptyna była podawana w pojedynczych dawkach wynoszących do 800 mg. W jednym badaniu z zastosowaniem sitagliptyny w dawce wynoszącej 800 mg obserwowano minimalne wydłużenie odstępu QTc, nieuznane za istotne klinicznie. Brak doświadczenia dotyczącego stosowania w badaniach klinicznych dawek większych niż 800 mg. W badaniach I fazy z zastosowaniem dawek wielokrotnych nie stwierdzono zależności od dawki klinicznych działań niepożądanych podczas stosowania sitagliptyny w dawkach do 600 mg na dobę przez okres do 10 dni i 400 mg na dobę przez okres do 28 dni.

Znaczne przedawkowanie metforminy (lub współistniejące ryzyko kwasicy mleczanowej) może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej, która jest stanem zagrożenia życia i musi być leczona w szpitalu. Najskuteczniejszą metodą usunięcia mleczanów i metforminy jest hemodializa.

W badaniach klinicznych podczas hemodializy trwającej 3 do 4 godzin usunięto około 13,5% podanej dawki. W określonych stanach klinicznych można rozważyć zastosowanie przedłużonej hemodializy. Nie wiadomo, czy sitagliptynę można usunąć za pomocą dializy otrzewnowej.

W przypadku przedawkowania uzasadnione jest zastosowanie zwykłych środków wspomagających, np. usunięcie niewchłoniętego produktu leczniczego z przewodu pokarmowego, obserwacja kliniczna (w tym wykonanie elektrokardiogramu) oraz, jeśli zajdzie potrzeba, leczenie objawowe w warunkach szpitalnych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty lecznicze stosowane w cukrzycy, złożone doustne produkty lecznicze hipoglikemizujące, kod ATC: A10BD07

Sitagliptin/metformin hydrochloride Mylan zawiera dwa leki przeciwcukrzycowe o komplementarnych mechanizmach działania, w celu zapewnienia lepszej kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: fosforan sitagliptyny, będący inhibitorem dipeptydylopeptydazy 4 (ang. DPP-4, dipeptidyl peptidase 4) oraz metforminy chlorowodorek, należący do leków z grupy biguanidów.

Sitagliptyna

Mechanizm działania

Sitagliptyna po podaniu doustnym jest aktywnym, silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2. Inhibitory DPP-4 są substancjami o działaniu wzmacniającym działanie inkretyn. Hamując enzym DPP-4, sitagliptyna zwiększa stężenia dwóch znanych czynnych hormonów inkretynowych – glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. GLP-1, glucagon-like peptide-1) i zależnego od glukozy polipeptydu insulinitropowego (ang. GIP, glucose-dependent insulinitropic polypeptide). Inkretyny stanowią

część systemu endogennego uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki. GLP-1 obniża również wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki, prowadząc do zmniejszenia wytwarzania glukozy w wątrobie. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest niskie, nie następuje wzmocnienie uwalniania insuliny ani hamowanie wydzielania glukagonu. Sitagliptyna jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu DPP-4 i w stężeniach stosowanych terapeutycznie nie hamuje blisko spokrewnionych z nim enzymów DPP-8 lub DPP-9. Sitagliptyna ma inną strukturę chemiczną i działanie farmakologiczne niż analogi GLP-1, insulina, pochodne sulfonilomocznika lub meglitynidy, biguanidy, agoniści aktywowanych przez proliferatory peroksysomów receptorów gamma (ang. PPAR γ), inhibitory alfa-glukozydazy i analogi amyliny.

W trwającym dwa dni badaniu z udziałem zdrowych osób sama sitagliptyna zwiększała stężenia aktywnej postaci GLP-1, natomiast sama metformina zwiększała w podobnym stopniu stężenia aktywnej postaci i całkowitego GLP-1. Jednoczesne podawanie sitagliptyny i metforminy wywiera addytywny wpływ na stężenie aktywnej postaci GLP-1. Sitagliptyna powodowała zwiększenie stężenia aktywnej postaci GIP, natomiast metformina nie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ogólnie, sitagliptyna poprawiała kontrolę glikemii, gdy była stosowana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

W badaniach klinicznych monoterapia sitagliptyną polepszyła kontrolę glikemii, istotnie obniżając stężenia hemoglobiny A_{1c} (HbA_{1c}) oraz glukozy na czczo (ang. FPG, fasting plasma glucose) i po posiłku. Obniżenie stężenia glukozy w osoczu na czczo odnotowywano po upływie 3 tygodni, tj. w pierwszym punkcie czasowym, w którym dokonywano pomiaru stężenia glukozy na czczo. Obserwowana częstość przypadków hipoglikemii u pacjentów leczonych sitagliptyną była podobna, jak u pacjentów przyjmujących placebo. Podczas leczenia sitagliptyną nie miał miejsca przyrost masy ciała w porównaniu z poziomem wyjściowym. Zaobserwowano poprawę wartości markerów zastępczych czynności komórek beta, w tym wskaźników modelu oceny homeostazy HOMA- β (ang. Homeostasis Model Assessment- β), stosunku stężeń proinsuliny do insuliny oraz reaktywności komórek beta w teście tolerancji glukozy z częstym pobieraniem próbek.

Badania dotyczące stosowania sitagliptyny jednocześnie z metforminą

Trwające 24 tygodnie badanie kliniczne z grupą kontrolną placebo miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dodania sitagliptyny w dawce 100 mg, raz na dobę, do już trwającego leczenia metforminą. Dodanie sitagliptyny wiązało się z istotną poprawą parametrów glikemii w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Zmiana masy ciała w porównaniu z poziomem wyjściowym u pacjentów leczonych sitagliptyną była podobna, jak u pacjentów otrzymujących placebo. W omawianym badaniu częstość przypadków hipoglikemii zgłaszanych u pacjentów leczonych sitagliptyną była podobna, jak u pacjentów otrzymujących placebo.

W trwającym 24 tygodnie badaniu czynnikowym z grupą kontrolną placebo dotyczącym leczenia początkowego, stosowanie sitagliptyny w dawce 50 mg, dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą (500 mg lub 1000 mg, dwa razy na dobę) wiązało się z istotną poprawą parametrów glikemii w porównaniu z monoterapią każdym z tych leków. Zmniejszenie masy ciała u pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą było podobne do obserwowanego u pacjentów leczonych jedynie metforminą lub przyjmujących placebo; nie stwierdzono zmiany masy ciała w porównaniu z poziomem wyjściowym u pacjentów leczonych jedynie sitagliptyną. Częstość występowania hipoglikemii była zbliżona we wszystkich grupach leczonych.

Badanie dotyczące stosowania sitagliptyny jednocześnie z metforminą i pochodną sulfonilomocznika

Trwające 24 tygodnie badanie z grupą kontrolną placebo miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sitagliptyny (100 mg, raz na dobę) dodanej do schematu leczenia glimepirydem (w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą). Dodanie sitagliptyny do glimepirydu

i metforminy wiązało się z istotną poprawą parametrów glikemii. U pacjentów leczonych sitagliptyną stwierdzono umiarkowany przyrost masy ciała (+1,1 kg) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo.

Badanie dotyczące stosowania sitagliptyny jednocześnie z metforminą i agonistą receptora PPAR γ

Trwające 26 tygodni badanie z grupą kontrolną placebo miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sitagliptyny (100 mg raz na dobę) dodanej do terapii skojarzonej pioglitazonem i metforminą. Dodanie sitagliptyny do pioglitazonu i metforminy wiązało się z istotną poprawą parametrów glikemii. Zmiana masy ciała w stosunku do poziomu wyjściowego była zbliżona u pacjentów leczonych sitagliptyną i przyjmujących placebo. Częstość występowania hipoglikemii była zbliżona u pacjentów leczonych sitagliptyną i przyjmujących placebo.

Badanie dotyczące stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i insuliną

Trwające 24 tygodnie badanie z grupą kontrolną placebo miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dodania sitagliptyny (100 mg raz na dobę) do leczenia insuliną (w stabilnej dawce przez przynajmniej 10 tygodni) z metforminą lub bez (przynajmniej 1500 mg). U pacjentów przyjmujących mieszkankę insulinową średnia dawka dobową wynosiła 70,9 jednostek insuliny/dobę. U pacjentów przyjmujących insulinę niemieszaną (o pośrednim lub przedłużonym czasie działania) średnia dawka dobową wynosiła 44,3 jednostki insuliny/dobę. W Tabeli 2 przedstawiono dane 73% pacjentów, którzy przyjmowali metforminę. Dodanie sitagliptyny do insuliny spowodowało znaczącą poprawę parametrów glikemii. W żadnej z grup nie zaobserwowano znaczącej zmiany masy ciała w porównaniu z poziomem wyjściowym.

Tabela 2: Wyniki HbA_{1c} uzyskane w kontrolowanych placebo badaniach dotyczących leczenia sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą*

Badanie	Średnia początkowa wartość HbA_{1c} (%)	Średnia zmiana HbA_{1c} (%) w stosunku do wartości początkowych	Skorygowana o placebo średnia zmiana HbA_{1c} (%) (95% CI)
Sitagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia metforminą ^{II} (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8; -0,5)
Sitagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia glimepiryd + metformina ^{II} (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1; -0,7)
Sitagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia pioglitazon + metformina [¶] (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0; -0,5)
Sitagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia insulina + metformina ^{II} (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7; -0,4)
Leczenie początkowe (dwa razy na dobę) ^{II} : sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8; -1,3)
Leczenie początkowe (dwa razy na dobę) ^{II} : sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3; -1,8)

* Wszyscy pacjenci leczonej populacji (analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem).

† Średnia najmniejszych kwadratów skorygowana dla stanu uprzedniego leczenia przeciwcukrzycowego i wartości początkowej.

‡ p<0,001 w porównaniu do placebo lub placebo + leczenie skojarzone.

§ HbA_{1c} (%) w 24. Tygodniu.

¶ HbA_{1c} (%) w 26. Tygodniu.

§ Średnia najmniejszych kwadratów, skorygowana względem stosowania insuliny w trakcie Wizyty 1. (gotowa mieszanka insulinowa wobec insuliny niemieszanej [o pośrednim lub przedłużonym czasie działania]) oraz względem wartości początkowej.

W trwającym 52 tygodnie badaniu porównującym skuteczność działania i bezpieczeństwo stosowania jako leku dodatkowego sitagliptyny w dawce 100 mg raz na dobę lub glipizydu (pochodna sulfonilomocznika) u pacjentów, u których kontrola glikemii w przypadku stosowania metforminy w monoterapii była niewystarczająca, sitagliptyna wykazywała podobne działanie do glipizydu w zakresie zmniejszania wartości HbA_{1c} (średnia zmiana w porównaniu z poziomem wyjściowym -0,7% w tygodniu 52., przy wyjściowym poziomie HbA_{1c} wynoszącym w obu grupach około 7,5%). Średnia dawka glipizydu stosowana w grupie porównawczej wynosiła 10 mg na dobę,

z czego około 40% pacjentów wymagających dawki glipizydu wynoszącej ≤ 5 mg/dobę przez cały czas trwania badania. Niemniej jednak, więcej pacjentów przerwało leczenie z powodu braku skuteczności w grupie otrzymującej sitagliptynę niż w grupie przyjmującej glipizyd. U pacjentów leczonych sitagliptyną stwierdzono istotne średnie zmniejszenie masy ciała (-1,5 kg) względem wartości wyjściowych w porównaniu z istotnym zwiększeniem masy ciała u pacjentów otrzymujących glipizyd (+1,1 kg). W badaniu tym stosunek proinsuliny do insuliny, który jest markerem skuteczności syntezy i uwalniania insuliny, był korzystniejszy w przypadku podawania sitagliptyny i mniej korzystny w przypadku leczenia glipizydem. Częstość występowania hipoglikemii w grupie otrzymującej sitagliptynę (4,9%) była znacząco mniejsza niż w grupie stosującej glipizyd (32%).

Trwające 24 tygodnie badanie z grupą kontrolną placebo, w którym uczestniczyło 660 pacjentów, zaprojektowano w celu oceny efektu oszczędzania insuliny oraz bezpieczeństwa stosowania sitagliptyny (w dawce 100 mg raz na dobę) jako uzupełnienia terapii insuliną glargine wraz z metforminą (w dawce co najmniej 1500 mg) lub bez metforminy podczas intensyfikacji insulinoterapii. U pacjentów przyjmujących metforminę wartość wyjściowa HbA_{1c} wynosiła 8,70%, a dawka wyjściowa insuliny wynosiła 37 j.m./dobę. Pacjentów poinstruowano, aby zwiększali dawkę insuliny glargine na podstawie wyniku oznaczenia poziomu glukozy na czczo z użyciem próbki krwi z opuszki palca. Wśród pacjentów przyjmujących metforminę, w 24. tygodniu, dobową dawkę insuliny wzrosła o 19 j.m./dobę u pacjentów leczonych sitagliptyną, a u pacjentów otrzymujących placebo – o 24 j.m./dobę. Wartość HbA_{1c} u pacjentów przyjmujących sitagliptynę, metforminę i insulinę uległa zmniejszeniu o -1,35% w porównaniu do -0,90% w przypadku pacjentów przyjmujących placebo, metforminę i insulinę (różnica -0,45% [95% CI: -0,62; -0,29]). Częstość występowania hipoglikemii wynosiła 24,9% u pacjentów leczonych sitagliptyną, metforminą i insuliną oraz 37,8% u pacjentów przyjmujących placebo, metforminę i insulinę. Różnica wynikała głównie z większego odsetka pacjentów w grupie placebo, u których hipoglikemia wystąpiła 3 razy lub częściej (9,1% w stosunku do 19,8%). Nie stwierdzono różnicy w częstości występowania ciężkiej hipoglikemii.

Metformina

Mechanizm działania

Metformina jest biguanidem o właściwościach przeciwcukrzycowych, który zmniejsza stężenia glukozy w osoczu, na czczo i po posiłku. Metformina nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

Metformina może działać w trzech mechanizmach:

- zmniejszając wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy w tkance mięśniowej;
- umiarkowanie zwiększając wrażliwość na insulinę, co poprawia obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie;
- opóźniając wchłanianie glukozy w jelitach.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu, działając na syntazę glikogenową. Metformina zwiększa zdolności transportowe określonych rodzajów transporterów glukozy w błonie komórkowej (GLUT-1 i GLUT-4).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina korzystnie wpływa na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz trójglicerydów.

W prospektywnym badaniu z randomizacją (UKPDS) stwierdzono długotrwałe korzyści intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą, po nieskutecznym leczeniu samą dietą, wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka powikłań związanych z cukrzycą w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjentolat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą

- (43,3 zdarzeń /1000 pacjentolat), $p=0,0023$, oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup pacjentów leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń /1000 pacjentolat), $p=0,0034$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń /1000 pacjentolat, sama dieta 12,7 zdarzeń /1000 pacjentolat, $p=0,017$;
 - istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności ogólnej: metformina 13,5 zdarzeń /1000 pacjentolat w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń /1000 pacjentolat, ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup pacjentów leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń /1000 pacjentolat ($p=0,021$);
 - istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń /1000 pacjentolat, sama dieta 18 zdarzeń /1000 pacjentolat, ($p=0,01$).

Badanie TECOS było randomizowanym badaniem z udziałem 14 671 pacjentów w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem z wartością HbA_{1c} wynoszącą $\geq 6,5$ do $8,0\%$ i rozpoznaną chorobą CV, którzy otrzymywali sitagliptynę (7332) w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) lub placebo (7339) jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA_{1c} i czynników ryzyka CV. Pacjentów, u których wartość eGFR wynosiła < 30 ml/min/1,73 m² nie włączono do badania. Populacja badania liczyła 2004 pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz 3324 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

W trakcie badania całkowita średnia szacunkowa (ang. SD) różnica wartości HbA_{1c} w grupach leczonych sitagliptyną i otrzymujących placebo wynosiła 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

Pierwszorzędowym sercowo-naczyniowym punktem końcowym była składowa pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji. Do drugorzędowych sercowo-naczyniowych punktów końcowych włączono pierwsze wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udaru mózgu niezakończony zgonem; pierwsze wystąpienie poszczególnych składowych pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego; zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz zastoinową niewydolność serca wymagającą hospitalizacji.

Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3 lata, sitagliptyna podawana jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem nie powodowała zwiększenia ryzyka poważnych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych lub ryzyka niewydolności serca wymagającej hospitalizacji w porównaniu z zazwyczaj stosowanym leczeniem bez sitagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 (Tabela 3).

Tabela 3: Wskaźniki występowania złożonych zdarzeń sercowo-naczyniowych i głównych zdarzeń drugorzędowych

	Sitagliptyna 100 mg		Placebo		Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p [†]
	N (%)	Wskaźnik częstości występowania na 100 pacjentolat*	N (%)	Wskaźnik częstości występowania na 100 pacjentolat*		
Analiza w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem						
Liczba pacjentów	7332		7339			
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub niestabilna dusznica bolesna wymagająca hospitalizacji)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001
Drugorzędowy złożony punkt końcowy (Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
Zdarzenie drugorzędowe						
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Zawał mięśnia sercowego (zakończony zgonem i niezakończony zgonem)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Udar mózgu (zakończony zgonem i niezakończony zgonem)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Zgon niezależnie od przyczyny	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–	0,875

	Sitagliptyna 100 mg		Placebo		Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p [†]
	N (%)	Wskaźnik częstości występowania na 100 pacjentolat*	N (%)	Wskaźnik częstości występowania na 100 pacjentolat*		
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Współczynnik częstości występowania na 100 pacjentolat oblicza się za pomocą następującego wzoru: $100 \times (\text{całkowita liczba pacjentów, u których w analizowanym okresie ekspozycji wystąpiło} \geq 1 \text{ zdarzenie na całkowitą liczbę pacjentolat obserwacji})$.

† Wg stratyfikowanego modelu Coxa na podstawie regionu. Dla złożonych punktów końcowych wartości p odpowiadają testowi równoważności, który ma wykazać, że współczynnik ryzyka wynosi mniej niż 1,3. Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych wartości p odpowiadają testowi różnic we współczynnikach ryzyka.

‡ Analizę hospitalizacji ze względu na niewydolność serca dostosowano do niewydolności serca w wywiadzie w chwili rozpoczęcia badania.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego skojarzenie sitagliptyny / chlorowodorku metforminy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sitagliptyny w leczeniu uzupełniającym u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2 i niedostateczną kontrolą glikemii pomimo leczenia metforminą podawaną w skojarzeniu z insuliną lub bez insuliny oceniano w dwóch badaniach trwających 54 tygodnie. Dodanie sitagliptyny (podawanej w schemacie sitagliptyna + metformina lub sitagliptyna + metformina o przedłużonym uwalnianiu - ang. XR, extended release) porównywano z dodaniem placebo do metforminy lub metforminy XR.

Chociaż w łącznej analizie danych z tych dwóch badań po 20 tygodniach wykazano skuteczniejsze obniżenie wartości HbA_{1c} w przypadku stosowania schematów sitagliptyna + metformina / sitagliptyna + metformina XR niż w przypadku stosowania samej metforminy, wyniki poszczególnych badań były niespójne. Ponadto, w 54. tygodniu nie stwierdzono większej skuteczności schematów sitagliptyna + metformina / sitagliptyna + metformina XR w porównaniu z samą metforminą. Dlatego sitagliptyny / chlorowodorku metforminy nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat ze względu na niewystarczającą skuteczność (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu biorównoważności prowadzonym z udziałem osób zdrowych wykazano, że stosowanie sitagliptyny / chlorowodorku metforminy jest biologicznie równoważne równoczesnemu podawaniu fosforanu sitagliptyny i chlorowodorku metforminy w postaci oddzielnych tabletek.

Poniżej znajduje się opis właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład sitagliptyny / chlorowodorku metforminy.

Sitagliptyna

Wchłanianie

Po podaniu doustnie dawki wynoszącej 100 mg osobom zdrowym sitagliptyna była szybko wchłaniana, a jej stężenie w osoczu krwi osiągało maksymalne wartości (mediana T_{max}) w ciągu 1 do 4 godzin po podaniu, średnie osoczowe AUC dla sitagliptyny wynosiło 8,52 µM•h, a C_{max} wynosiło

950 nM. Bezwzględna biodostępność sitagliptyny wynosi około 87%. Ponieważ przyjmowanie sitagliptyny podczas posiłku bogatego w tłuszcze nie wpływało na farmakokinetykę, sitagliptyna może być podawana z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

Osoczowe AUC dla sitagliptyny zwiększało się w sposób proporcjonalny do dawki leku. W przypadku $C_{\max}$ i $C_{24\text{ h}}$ nie określono proporcjonalności względem dawki leku (wzrost $C_{\max}$ był większy niż zależny od dawki, a wzrost $C_{24\text{ h}}$ mniejszy niż zależny od dawki).

Dystrybucja

Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej wynoszącej 100 mg sitagliptyny osobom zdrowym średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi około 198 litrów. Frakcja sitagliptyny związana w sposób odwracalny z białkami osocza jest mała (38%).

Metabolizm

Sitagliptyna jest w przeważającej mierze eliminowana z moczem w postaci niezmienionej, a metabolizm leku ma drugorzędne znaczenie. Około 79% sitagliptyny wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej.

Po podaniu doustnym [^{14}C]sitagliptyny około 16% dawki radioaktywnej wydalone było w postaci metabolitów sitagliptyny. Wykryto sześć metabolitów w stężeniach śladowych i można spodziewać się, że nie odpowiadają one za działanie sitagliptyny hamujące aktywność DPP-4 w osoczu krwi. Wyniki badań *in vitro* wskazują na to, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczony metabolizm sitagliptyny jest CYP3A4 przy współdziale CYP2C8.

Dane z badań *in vitro* wykazały, że sitagliptyna nie jest inhibitorem izoenzymów CYP: CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 czy 2B6 i nie indukuje CYP3A4 i CYP1A2.

Eliminacja

Po podaniu doustnym [^{14}C]sitagliptyny osobom zdrowym około 100% podanej dawki radioaktywnej eliminowane było z kałem (13%) lub moczem (87%) w okresie jednego tygodnia od podania. Rzeczywisty końcowy okres półtrwania $t_{1/2}$ po podaniu doustnym 100 mg sitagliptyny wynosił około 12,4 godziny. Sitagliptyna jedynie w minimalnym stopniu ulega kumulacji po podaniu w dawkach wielokrotnych. Klirens nerkowy wynosił około 350 ml/min.

Eliminacja sitagliptyny następuje głównie w wyniku wydalania przez nerki z udziałem aktywnego wydzielania kanalikowego. Sitagliptyna jest substratem dla ludzkiego transportera anionów organicznych-3 (ang. hOAT-3, human organic anion transporter-3), który może uczestniczyć w eliminacji sitagliptyny przez nerki. Znaczenie kliniczne hOAT-3 w transporcie sitagliptyny nie zostało ustalone. Sitagliptyna jest także substratem dla glikoproteiny P, która także może pośredniczyć w eliminacji sitagliptyny przez nerki. Jednak cyklosporyna, inhibitor glikoproteiny P, nie zmniejsza klirensu nerkowego sitagliptyny. Sitagliptyna nie jest substratem dla transporterów OCT2, OAT1 czy PEPT1/2. W warunkach *in vitro* sitagliptyna nie hamuje transportu, w którym pośredniczy OAT3 ($\text{IC}_{50}=160\text{ }\mu\text{M}$) lub glikoproteina P (do $250\text{ }\mu\text{M}$), w istotnych terapeutycznie stężeniach w osoczu. W badaniu klinicznym sitagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w osoczu krwi, co wskazuje na to, że może być słabym inhibitorem glikoproteiny P.

Charakterystyka produktu leczniczego u pacjentów

U osób zdrowych i u pacjentów z cukrzycą typu 2 farmakokinetyka sitagliptyny była na ogół podobna.

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie otwarte z użyciem dawki jednorazowej w celu oceny farmakokinetyki zmniejszonej dawki sitagliptyny (50 mg) u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu w porównaniu z grupą kontrolną złożoną ze zdrowych osób. Do badania włączono pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jak również pacjentów poddawanych hemodializie ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD). Ponadto wpływ zaburzenia czynności nerek na właściwości farmakokinetyczne sitagliptyny u pacjentów z cukrzycą

typu 2 oraz łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (w tym ESRD) oceniano na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej.

W porównaniu do zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną, AUC sitagliptyny w osoczu było zwiększone odpowiednio około 1,2-krotnie i 1,6-krotnie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($GFR \geq 60$ do < 90 ml/min) oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($GFR \geq 45$ do < 60 ml/min). Ponieważ zwiększenie to nie jest klinicznie znaczące, dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów nie jest konieczne.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($GFR \geq 30$ do < 45 ml/min) oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30$ ml/min), w tym u pacjentów poddawanych hemodializie ze schyłkową niewydolnością nerek, obserwowano odpowiednio około 2-krotne i około 4-krotne zwiększenie AUC sitagliptyny w osoczu. Sitagliptyna usuwana była w stopniu umiarkowanym za pomocą hemodializy (13,5% w ciągu 3 do 4 godzin hemodializy, począwszy od 4. godziny po podaniu dawki).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego (≤ 9 punktów wg skali Child-Pugha) nie jest wymagane dostosowywanie dawki sitagliptyny. Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (> 9 punktów wg skali Child-Pugha). Jednak ze względu na to, że sitagliptyna jest eliminowana głównie przez nerki, nie należy się spodziewać, aby ciężkie zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę sitagliptyny.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki ze względu na wiek. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki w populacji przeprowadzonej z wykorzystaniem danych uzyskanych w fazie I i w fazie II badań stwierdzono, że wiek pacjenta nie miał istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę sitagliptyny. U osób w podeszłym wieku (65 do 80 lat) stężenie sitagliptyny w osoczu krwi było o około 19% wyższe niż u osób młodszych.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę sitagliptyny (w dawce pojedynczej wynoszącej 50 mg, 100 mg lub 200 mg) zbadano u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) z cukrzycą typu 2. W przypadku dawki wynoszącej 100 mg, w tej populacji pacjentów wartość AUC sitagliptyny w osoczu skorygowana względem dawki była o około 18% niższa niż u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sitagliptyny u dzieci w wieku < 10 lat.

Inne charakterystyczne grupy pacjentów

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki ze względu na płeć, rasę lub wskaźnik masy ciała (ang. BMI, body mass index). Na podstawie łącznej analizy danych dotyczących farmakokinetyki uzyskanych w fazie I oraz analizy danych dotyczących farmakokinetyki w populacji w fazie I i w fazie II badań stwierdzono, że cechy te nie mają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę sitagliptyny.

Metformina

Wchłanianie

Po przyjęciu doustnej dawki metforminy, T_{max} zostaje osiągnięty w czasie 2,5 h. Bez względu na biodostępność tabletki zawierającej 500 mg metforminy wynosi u zdrowych osób około 50-60%. Po przyjęciu dawki doustnej niewchłonięta część dawki odzyskana z kału stanowiła 20-30% dawki podanej.

Wchłanianie metforminy po podaniu doustnym jest wysycalne i niepełne. Przypuszcza się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa. W przypadku stosowania zwykle zalecanych dawek i schematów podawania metforminy, stężenia w stanie stacjonarnym w osoczu są osiągane po upływie 24 do 48 godzin po podaniu dawki i na ogół nie przekraczają 1 μ g/ml.

W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu ($C_{\max}$) nie przekraczało 5 µg/ml, nawet po zastosowaniu maksymalnych dawek.

Przyjmowanie pokarmów zmniejsza stopień wchłaniania metforminy i powoduje jego niewielkie opóźnienie. Po podaniu dawki 850 mg obserwowano szczytowe stężenia w osoczu niższe o 40%, 25% zmniejszenie wartości AUC oraz wydłużenie czasu do osiągnięcia stężenia szczytowego o 35 minut. Znaczenie kliniczne obserwowanego spadku wartości pozostaje nieznane.

Dystrybucja

Metformina w nieznacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie metforminy we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone są prawdopodobnie drugim kompartmentem dystrybucji metforminy. Średnia objętość dystrybucji V_d wynosiła 63 – 276 L.

Metabolizm

Metformina jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej. Nie stwierdzono występowania metabolitów metforminy u ludzi.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy wynosi > 400 ml/min, co wskazuje na jej wydalanie w drodze przesączania kłębkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 h. W przypadku upośledzenia czynności nerek następuje zmniejszenie klirensu nerkowego proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, przez co okres półtrwania eliminacji ulega wydłużeniu, co z kolei prowadzi do zwiększenia stężeń metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z wykorzystaniem sitagliptyny/chlorowodoru metforminy.

W trwających 16 tygodni badaniach, w których psy leczone były albo wyłącznie metforminą, albo metforminą w skojarzeniu z sitagliptyną, nie obserwowano dodatkowego działania toksycznego w terapii skojarzonej. W omawianych badaniach obserwowano NOEL przy narażeniu na sitagliptynę przekraczającym około 6 razy poziom narażenia człowieka oraz przy narażeniu na metforminę przekraczającym około 2,5 razy poziom narażenia człowieka.

Poniższe dane przedstawiają obserwacje pochodzące z badań wykonywanych oddzielnie dla sitagliptyny lub metforminy.

Sitagliptyna

U gryzoni obserwowano toksyczne działanie sitagliptyny na wątrobę i nerki przy narażeniu organizmu przekraczającym 58 razy poziom narażenia człowieka, natomiast w przypadku narażenia 19 razy większym niż narażenie człowieka, nie obserwowano żadnego wpływu. Przy narażeniu przekraczającym 67 razy narażenie w warunkach klinicznych, obserwowano nieprawidłowości siekaczy u szczurów; w trwającym 14 tygodni badaniu u szczurów nie stwierdzono żadnego wpływu na zęby przy narażeniu 58-krotnym. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane. U psów przy narażeniu około 23 razy przekraczającym narażenie w warunkach klinicznych obserwowano przemijające, związane z leczeniem objawy fizyczne. Niektóre z nich, takie jak oddychanie z otwartym pyskiem, ślinienie się, pieniste wymioty, ataksja, drżenie, ograniczenie aktywności i (lub) zgarbiona postawa wskazywały na toksyczne uszkodzenie nerwów. Ponadto, w badaniach histologicznych obserwowano także zwyrodnienie mięśni szkieletowych w stopniu nieznacznym lub niewielkim w przypadku dawek powodujących narażenie ustrojowe na poziomie przekraczającym około 23 razy narażenie człowieka. Nie stwierdzono żadnego wpływu na te parametry podczas narażenia 6-krotnie przekraczającego narażenie w warunkach klinicznych.

W badaniach przedklinicznych nie wykazano genotoksyczności sitagliptyny. Sitagliptyna nie miała działania rakotwórczego u myszy. U szczurów stwierdzono zwiększenie częstości występowania gruczolaków i raków wątroby podczas narażenia ustrojowego przekraczającego 58 razy narażenie człowieka. Ponieważ wykazano korelację działania hepatotoksycznego z wywoływaniem nowotworów wątroby u szczurów, zwiększona częstość występowania guzów wątroby była prawdopodobnie zjawiskiem wtórnym do przewlekłego działania hepatotoksycznego przy stosowaniu dużych dawek. Ze względu na szeroki margines bezpieczeństwa (poziom, na którym lek nie wywiera wpływu stanowi w tym przypadku dziewiętnastokrotność narażenia w warunkach klinicznych) obserwowane zmiany nowotworowe nie są uznawane za znaczące w odniesieniu do ludzi.

Nie obserwowano związanego z leczeniem niepożądanego wpływu na płodność u samic i samców szczurów w przypadku podawania sitagliptyny przed i podczas parzenia się.

W badaniu dotyczącym rozwoju przed-/pourodzeniowego szczurów, sitagliptyna nie wywierała żadnych działań niepożądanych.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję wykazano niewielkie, związane z leczeniem, zwiększenie częstości występowania zniekształceń żeber u płodów szczurów (brak, niedorozwój i falistość żeber) przy narażeniu organizmu większym niż 29-krotne narażenie człowieka. U królików obserwowano toksyczny wpływ na matkę, przy narażeniu większym niż 29-krotne narażenie człowieka. Ze względu na szeroki margines bezpieczeństwa, powyższe obserwacje nie wskazują na istotne zagrożenie rozrodczości u ludzi. Sitagliptyna przenika w znacznej ilości do mleka karmiących samic szczurów (wskaźnik mleko/osocze wynosi 4:1).

Metformina

Dane przedkliniczne dla metforminy, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Powidon
Sodu fumaran stearylowy

Otoczka

50 mg/850 mg sitagliptyny/chlorowodoru metforminy tabletki powlekane
Poli(alkohol winylowy)
Makrogol
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

50 mg/1000 mg sitagliptyny/chlorowodorku metforminy tabletki powlekane
Poli(alkohol winylowy)
Makrogol
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVdC – aluminium.

Blistry zawierające 14, 56, 98 lub 196 tabletek powlekanych oraz opakowanie złożone zawierające 196 (2 opakowania po 98) tabletek powlekanych.

Blistry jednodawkowe zawierające 14 x 1, 56 x 1 lub 60 x 1 tabletek powlekanych.

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE)

Butelki z HDPE z białą nieprzezroczystą zakrętką z polipropylenu z aluminiową wkładką uszczelniającą

Butelki zawierające 90 lub 196 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg tabletki powlekane

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

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lutego 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, 2900 Komárom
Węgry

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust.7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudelko tekturowe na blistry i butelkę

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg tabletki powlekane

sitagliptyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera sitagliptyny chlorowodorek jednowodny, co odpowiada 50 mg sitagliptyny oraz 850 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

Blister:

14 tabletek powlekanych

56 tabletek powlekanych

196 tabletek powlekanych

14 x 1 tabletek powlekanych

56 x 1 tabletek powlekanych

60 x 1 tabletek powlekanych

98 tabletek powlekanych

Opakowanie złożone zawierające 196 (2 opakowania po 98) tabletek powlekanych

Butelka:

90 tabletek powlekanych

196 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Karton pośredni dla opakowania złożonego (2 opakowania) – bez niebieskiej ramki****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg tabletki powlekane

sitagliptyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera sitagliptyny chlorowodorek jednowodny, co odpowiada 50 mg sitagliptyny oraz 850 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

98 tabletek powlekanych. Element opakowania złożonego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1619/018

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Etykieta butelki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg tabletki powlekane

sitagliptyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera sitagliptyny chlorowodorek jednowodny, co odpowiada 50 mg sitagliptyny oraz 850 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

90 tabletek powlekanych

196 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH

Blister i perforowany blister jednodawkowy

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg tabletki powlekane
sitagliptyna/chlorowodorek metforminy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe na blistry i butelkę

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

sitagliptyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera sitagliptyny chlorowodorek jednowodny, co odpowiada 50 mg sitagliptyny oraz 1000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

Blister:

14 tabletek powlekanych

56 tabletek powlekanych

196 tabletek powlekanych

14 x 1 tabletek powlekanych

56 x 1 tabletek powlekanych

60 x 1 tabletek powlekanych

98 tabletek powlekanych

Opakowanie złożone zawierające 196 (2 opakowania po 98) tabletek powlekanych

Butelka:

90 tabletek powlekanych

196 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Karton pośredni dla opakowania złożonego (2 opakowania) – bez niebieskiej ramki****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

sitagliptyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera sitagliptyny chlorowodorek jednowodny, co odpowiada 50 mg sitagliptyny oraz 1000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

98 tabletek powlekanych. Element opakowania złożonego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1619/020

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta butelki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

sitagliptyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera sitagliptyny chlorowodorek jednowodny, co odpowiada 50 mg sitagliptyny oraz 1000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

90 tabletek powlekanych

196 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH

Blister i perforowany blister jednodawkowy

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg tabletki

sitagliptyna/chlorowodorek metforminy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg tabletki powlekane sitagliptyna/metforminy chlorowodorek

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan
3. Jak przyjmować lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan i w jakim celu się go stosuje

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan zawiera dwie różne substancje lecznicze o nazwach sitagliptyna i metformina.

- sitagliptyna należy do grupy leków nazywanych inhibitorami DPP-4 (inhibitorami dipeptydylopeptydazy-4)
- metformina należy do grupy leków nazywanych biguanidami.

Skojarzone działanie tych leków prowadzi do wyrównania stężenia cukru we krwi u dorosłych pacjentów z cukrzycą znaną jako „cukrzyca typu 2”. Lek ten pomaga uzyskać większe stężenie insuliny uwalnianej po posiłku i zmniejsza ilość cukru wytwarzanego przez organizm.

Lek stosowany wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi, pomaga zmniejszyć stężenie cukru we krwi. Lek ten może być stosowany jako jedyny lek przeciwcukrzycowy lub w skojarzeniu z określonymi innymi lekami przeciwcukrzycowymi (insuliną, pochodnymi sulfonilomocznika lub glitazonami).

Co to jest cukrzyca typu 2

W cukrzycy typu 2 organizm nie wytwarza insuliny w wystarczających ilościach, a wytwarzana insulina nie działa tak jak powinna. Organizm może także wytwarzać zbyt wiele cukru. Jeśli tak się dzieje, cukier (glukoza) gromadzi się we krwi. Może to prowadzić do poważnych zaburzeń zdrowia, takich jak choroby serca, nerek, utrata wzroku i amputacja kończyn.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

Kiedy nie przyjmować leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan:

- jeśli pacjent ma uczulenie na sitagliptynę lub metforminę, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma znacznie zmniejszoną czynność nerek,
- jeśli u pacjenta występuje niewyrównana cukrzyca, na przykład ciężka hiperglikemia (duże stężenie glukozy we krwi), nudności, wymioty, biegunka, nagłe zmniejszenie masy ciała, kwasica mleczanowa (patrz „Ryzyko kwasicy mleczanowej” poniżej) lub kwasica ketonowa.

Kwasica ketonowa to choroba, w przypadku której substancje nazywane ciałami ketonowymi kumulują się we krwi i która może doprowadzić do cukrzycowego stanu przedśpiączkowego. Do objawów należą: ból brzucha, szybki i głęboki oddech, senność lub nietypowy owocowy zapach z ust.

- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężkie zakażenie lub odwodnienie,
- jeśli u pacjenta planowane jest wykonanie badania radiologicznego z podaniem donaczyniowo środka kontrastowego. Należy przerwać przyjmowanie leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan na czas badania radiologicznego oraz na okres 2 lub więcej dni po badaniu, zgodnie z zaleceniami lekarza, w zależności od czynności nerek pacjenta.
- jeśli w ostatnim czasie pacjent przeszedł zawał serca lub wystąpiły u niego ciężkie zaburzenia krążenia, takie jak wstrząs lub trudności z oddychaniem,
- jeśli u pacjenta stwierdzono choroby wątroby,
- jeśli pacjent spożywa nadmierne ilości alkoholu (albo codziennie, albo od czasu do czasu),
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Nie należy przyjmować leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, jeśli występuje którekolwiek z powyższych przeciwwskazań. Należy skonsultować się z lekarzem w celu określenia innych metod kontroli cukrzycy. W przypadku wątpliwości, przed zastosowaniem tego leku należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

U pacjentów przyjmujących lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan zgłaszano przypadki zapalenia trzustki (patrz punkt 4).

Jeśli u pacjenta pojawią się pęcherze na skórze, może to być objaw choroby określanej jako pemfigoid pęcherzowy. Lekarz może zalecić pacjentowi przerwanie przyjmowania leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan.

Ryzyko kwasicy mleczanowej

Lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan może wywołać bardzo rzadkie, ale bardzo ciężkie działanie niepożądane nazywane kwasicą mleczanową, zwłaszcza jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek. Ryzyko kwasicy mleczanowej zwiększa się w przypadku niewyrównanej cukrzycy, ciężkiego zakażenia, długotrwałego głodzenia lub spożywania alkoholu, odwodnienia (patrz dokładniejsze informacje poniżej), zaburzeń czynności wątroby oraz wszelkich stanów chorobowych, w których jakaś część ciała jest niewystarczająco zaopatrywana w tlen (np. ostre ciężkie choroby serca).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji odnosi się do pacjenta, należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać czasowo stosowania leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który może wiązać się z odwodnieniem (znaczną utratą wody z organizmu), taki jak ciężkie wymioty, biegunka, gorączka, narażenie na wysoką temperaturę lub jeśli pacjent pije mniej płynów niż zwykle. Należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać stosowania leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów kwasicy mleczanowej, bowiem stan ten może doprowadzić do śpiączki.

Objawy kwasicy mleczanowej obejmują:

- wymioty,
- ból brzucha,
- skurcze mięśni,
- ogólnie złe samopoczucie w połączeniu z silnym zmęczeniem,
- trudności z oddychaniem,
- zmniejszenie temperatury ciała i spowolnienie akcji serca.

Kwasica mleczanowa jest nagłym stanem zagrażającym życiu, w którym jest konieczne natychmiastowe leczenie w szpitalu.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania dalszych instrukcji, jeśli:

- u pacjenta występuje genetycznie odziedziczona choroba wpływająca na mitochondria (wytworzące energię struktury w komórkach), taka jak zespół MELAS (encefalopatia mitochondrialna, miopatia, kwasica mleczanowa i incydenty podobne do udarów, ang. mitochondrial encephalopathy, myopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) lub odziedziczona po matce cukrzyca i głuchota (MIDD, ang. maternal inherited diabetes and deafness).
- u pacjenta po rozpoczęciu stosowania metforminy wystąpił którykolwiek z poniższych objawów: drgawki, pogorszenie zdolności poznawczych, trudności w poruszaniu ciała, objawy wskazujące na uszkodzenie nerwów (np. ból lub drętwienie), migrena i głuchota.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta występuje lub występowała choroba trzustki (np. zapalenie trzustki).
- jeśli u pacjenta występują lub występowały kamienie żółciowe, uzależnienie od alkoholu lub bardzo wysoki poziom triglicerydów (rodzaj tłuszczu) we krwi. W takich sytuacjach może zwiększyć się ryzyko zapalenia trzustki (patrz punkt 4).
- jeśli u pacjenta stwierdzono cukrzycę typu 1. Jest ona czasem nazywana cukrzycą insulinozależną.
- jeśli u pacjenta stwierdzono aktualnie lub w wywiadzie reakcje alergiczne na sitagliptynę, metforminę lub sitagliptynę/chlorowodorek metforminy (patrz punkt 4).
- jeśli pacjent stosuje pochodną sulfonilomocznika lub insulinę, leki przeciwcukrzycowe jednocześnie z sitagliptyną/chlorowodorkiem metforminy, gdyż może dojść do nadmiernego zmniejszenia stężenia cukru we krwi (hipoglikemii). Lekarz może zmniejszyć dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.

Jeśli pacjent ma mieć duży zabieg chirurgiczny, nie może stosować leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan podczas zabiegu i przez pewien czas po nim. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan.

W przypadku wątpliwości, przed zastosowaniem leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Podczas leczenia lekiem Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, lekarz będzie kontrolować czynność nerek pacjenta przynajmniej raz na rok lub częściej, jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i (lub) ma pogarszającą się czynność nerek.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Lek ten nie jest skuteczny u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat. Nie wiadomo, czy lek ten jest bezpieczny i skuteczny w przypadku stosowania u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan a inne leki

Jeśli pacjent będzie miał wstrzyknięty do krwiobiegu środek kontrastowy zawierający jod, na przykład w celu badania rentgenowskiego lub tomografii komputerowej, musi przerwać przyjmowanie leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan przed lub najpóźniej w momencie takiego wstrzyknięcia. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Pacjent może wymagać częstszych kontroli stężenia glukozy we krwi i ocen czynności nerek lub też modyfikacji dawki leku

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan przez lekarza. Szczególnie ważne jest poinformowanie o następujących lekach:

- leki (przyjmowane doustnie, poprzez inhalację lub w zastrzyku) stosowane w leczeniu chorób związanych ze stanem zapalnym, takich jak astma lub zapalenie stawów (kortykosteroidy),
- leki zwiększające wytwarzanie moczu (leki moczopędne),
- leki stosowane w leczeniu bólu i stanu zapalnego (NLPZ i inhibitory COX-2, takie jak ibuprofen i celekoksyb),
- pewne leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II),
- swoiste leki stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej (β -sympatykomimetyki),
- środki kontrastowe zawierające jod lub leki zawierające alkohol,
- niektóre leki stosowane w leczeniu dolegliwości żołądkowych, takie jak cymetydyna,
- ranolazyna, lek stosowany w leczeniu dusznicy,
- dolutegrawir, lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV,
- wandetanib, lek stosowany w leczeniu określonego typu nowotworu tarczycy (raka rdzeniastego tarczycy),
- digoksyna (stosowana w leczeniu zaburzeń rytmu serca i innych chorób serca). Podczas przyjmowania leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan z digoksyną należy kontrolować stężenie digoksyny we krwi.

Stosowanie leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan z alkoholem

Należy unikać spożywania nadmiernych ilości alkoholu podczas przyjmowania leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, bowiem może to zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Nie należy stosować tego leku w okresie ciąży. Ten lek nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią. Patrz punkt 2, Kiedy nie przyjmować leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy i senności przy stosowaniu sitagliptyny, co z kolei może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przyjmowanie tego leku jednocześnie z lekami nazywanymi pochodnymi sulfonilomocznika lub z insuliną może prowadzić do hipoglikemii, co z kolei może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn lub pracy bez bezpiecznego podparcia stóp.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Należy przyjąć jedną tabletkę:
 - dwa razy na dobę, doustnie;
 - podczas posiłków w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa rozstroju żołądka.
- W celu kontrolowania stężenia cukru we krwi, lekarz może zwiększyć dawkę leku.

- Jeśli pacjent ma zaburzoną czynność nerek, lekarz może przepisać mniejszą dawkę.

W trakcie stosowania tego leku należy kontynuować zalecaną przez lekarza dietę i zwracać uwagę na równomierne przyjmowanie węglowodanów w ciągu dnia.

Jest mało prawdopodobne, aby stosowanie samego tego leku prowadziło do nieprawidłowo małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii). Do małego stężenia cukru we krwi może dojść w przypadku stosowania tego leku wraz z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną – w takim przypadku lekarz może zmniejszyć dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki tego leku, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Należy udać się do szpitala, jeżeli wystąpią objawy kwasicy mleczanowej, takie jak uczucie zimna lub dyskomfortu, ciężkie nudności lub wymioty, ból żołądka, niewyjaśniony spadek wagi, skurcze mięśni lub przyspieszony oddech (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Pominięcie przyjęcia leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

W razie pominięcia dawki, należy przyjąć ją tak szybko jak to jest możliwe. Jeśli zbliża się pora zażycia następnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę i dalej przyjmować lek według zwykłego schematu. Nie należy stosować podwójnej dawki tego leku.

Przerwanie przyjmowania leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

W celu utrzymania kontroli stężenia cukru we krwi, lek należy przyjmować tak długo, jak zaleci to lekarz. Nie należy przerywać stosowania tego leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Zaprzerwanie stosowania leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan może spowodować wzrost poziomu cukru we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy **PRZERWAĆ** przyjmowanie leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan i natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych:

- Silny i uporczywy ból brzucha (w okolicy żołądka), mogący promieniować w kierunku pleców, z występowaniem nudności i wymiotów lub bez – mogą to być objawy zapalenia trzustki.

Lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan może bardzo rzadko powodować (może wystąpić u maksymalnie 1 pacjenta na 10 000) wystąpienie bardzo ciężkiego działania niepożądanego, określanego jako kwasica mleczanowa (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Jeżeli wystąpi ona u pacjenta, należy **przerwać przyjmowanie leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem**, gdyż kwasica mleczanowa może doprowadzić do śpiączki.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej (częstość nieznana), w tym wysypki, pokrzywki, pęcherzy na skórze lub łuszczenia się skóry oraz obrzęku twarzy, warg, języka i gardła, który może powodować trudności w oddychaniu lub połykaniu, należy przerwać stosowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz może przepisać lek w celu leczenia reakcji alergicznej oraz inny lek (zmienić lek) do leczenia cukrzycy.

U niektórych pacjentów przyjmujących metforminę po rozpoczęciu przyjmowania sitagliptyny występowały następujące działania niepożądane:

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10): małe stężenie cukru we krwi, nudności, wzdęcia, wymioty

Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100): ból żołądka, biegunka, zaparcia, senność

U niektórych pacjentów występowała biegunka, nudności, wzdęcia, zaparcia, ból żołądka lub wymioty po rozpoczęciu leczenia sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą (często).

U niektórych pacjentów podczas stosowania tego leku jednocześnie z pochodną sulfonilomocznika, taką jak glibepiryd, występowały następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10): małe stężenie cukru we krwi

Często: zaparcia

U niektórych pacjentów w trakcie przyjmowania tego leku w skojarzeniu z pioglitazonem wystąpiły następujące działania niepożądane:

Często: obrzęk rąk lub nóg

U niektórych pacjentów w trakcie przyjmowania tego leku w skojarzeniu z insuliną wystąpiły następujące działania niepożądane:

Bardzo często: małe stężenie cukru we krwi

Niezbyt często: suchość w ustach, ból głowy

W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów podczas stosowania wyłącznie sitagliptyny (jednej z substancji czynnych leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan) lub po dopuszczeniu do obrotu podczas stosowania leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan lub samej sitagliptyny lub z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, występowały następujące działania niepożądane:

Często: małe stężenie cukru we krwi, ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych, niedrożny nos lub katar i ból gardła, zapalenie kości i stawów, ból ramion lub nóg

Niezbyt często: zawroty głowy, zaparcia, świąd

Rzadko: zmniejszona liczba płytek krwi

Częstość nieznana: choroby nerek (czasami wymagające dializy), wymioty, bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, śródmiąższowe choroby płuc, pemfigoid pęcherzowy (rodzaj pęcherzy na skórze)

U niektórych pacjentów podczas stosowania wyłącznie metforminy występowały następujące działania niepożądane:

Bardzo często: nudności, wymioty, biegunka, ból żołądka i utrata apetytu. Objawy te mogą wystąpić po rozpoczęciu przyjmowania metforminy i zwykle ustępują.

Często: metaliczny smak, zmniejszone lub niskie stężenia witaminy B12 we krwi (objawy mogą obejmować skrajne zmęczenie (znużenie), ból i zaczerwienienie języka (zapalenie języka), uczucie drętwienia i mrowienia (parestezje) albo błądność lub zażółcenie skóry). Lekarz może zlecić pewne badania, aby znaleźć przyczynę objawów występujących u pacjenta, ponieważ niektóre z nich mogą być także spowodowane przez cukrzycę lub inne niepowiązane problemy zdrowotne.

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby (choroba wątroby), pokrzywka, zaczerwienienie skóry (wysypka) lub świąd

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

- Substancjami czynnymi są sitagliptyna i metformina.
 - Każda tabletka powlekana (tabletki) 50 mg/850 mg zawiera sitagliptyny chlorowodorek jednowodny, co odpowiada 50 mg sitagliptyny oraz 850 mg chlorowodoru metforminy.
- Pozostałe składniki to celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, kroscarmeloza sodowa, sodu laurylosiarczan, powidon, sodu fumaran stearylowy, poliwinylowy alkohol, makrogol, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172) oraz żelaza tlenek żółty (E172). Patrz punkt 2 „Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan zawiera sól”.

Jak wygląda lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan i co zawiera opakowanie

Tabletka 50 mg/850 mg to różowa tabletka w kształcie kapsułki, dwuwypukła o ściętych brzegach, z „M” wytłoczonym po jednej stronie i „SM5” po drugiej stronie.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan jest dostępny w:

- blistrach zawierających 14, 56, 98 lub 196 tabletek powlekanych,
- opakowaniu złożonym zawierającym 196 (2 opakowania po 98) tabletek powlekanych,
- blistrach jednodawkowych zawierających 14 x 1, 56 x 1 lub 60 x 1 tabletek powlekanych,
- butelkach zawierających 90 lub 196 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

Wytwórcy

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva*

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark*

Viatriis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti*

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge*

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France*

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland*

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0)2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija*

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Suomi/Finland*

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige*

Viatri AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1000 mg tabletki powlekane sitagliptyna/metforminy chlorowodorek

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan
3. Jak przyjmować lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan i w jakim celu się go stosuje

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan zawiera dwie różne substancje lecznicze o nazwach sitagliptyna i metformina.

- sitagliptyna należy do grupy leków nazywanych inhibitorami DPP-4 (inhibitorami dipeptydylopeptydazy-4)
- metformina należy do grupy leków nazywanych biguanidami.

Skojarzone działanie tych leków prowadzi do wyrównania stężenia cukru we krwi u dorosłych pacjentów z cukrzycą znaną jako „cukrzyca typu 2”. Lek ten pomaga uzyskać większe stężenie insuliny uwalnianej po posiłku i zmniejsza ilość cukru wytwarzanego przez organizm.

Lek stosowany wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi, pomaga zmniejszyć stężenie cukru we krwi. Lek ten może być stosowany jako jedyny lek przeciwcukrzycowy lub w skojarzeniu z określonymi innymi lekami przeciwcukrzycowymi (insuliną, pochodnymi sulfonilomocznika lub glitazonami).

Co to jest cukrzyca typu 2

W cukrzycy typu 2 organizm nie wytwarza insuliny w wystarczających ilościach, a wytwarzana insulina nie działa tak jak powinna. Organizm może także wytwarzać zbyt wiele cukru. Jeśli tak się dzieje, cukier (glukoza) gromadzi się we krwi. Może to prowadzić do poważnych zaburzeń zdrowia, takich jak choroby serca, nerek, utrata wzroku i amputacja kończyn.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

Kiedy nie przyjmować leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan:

- jeśli pacjent ma uczulenie na sitagliptynę lub metforminę, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma znacznie zmniejszoną czynność nerek,
- jeśli u pacjenta występuje niewyrównana cukrzyca, na przykład ciężka hiperglikemia (duże stężenie glukozy we krwi), nudności, wymioty, biegunka, nagłe zmniejszenie masy ciała, kwasica mleczanowa (patrz „Ryzyko kwasicy mleczanowej” poniżej) lub kwasica ketonowa.

Kwasica ketonowa to choroba, w przypadku której substancje nazywane ciałami ketonowymi kumulują się we krwi i która może doprowadzić do cukrzycowego stanu przedśpiączkowego. Do objawów należą: ból brzucha, szybki i głęboki oddech, senność lub nietypowy owocowy zapach z ust.

- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężkie zakażenie lub odwodnienie,
- jeśli u pacjenta planowane jest wykonanie badania radiologicznego z podaniem donaczyniowo środka kontrastowego. Należy przerwać przyjmowanie leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan na czas badania radiologicznego oraz na okres 2 lub więcej dni, zgodnie z zaleceniami lekarza, w zależności od czynności nerek pacjenta.
- jeśli w ostatnim czasie pacjent przeszedł zawał serca lub wystąpiły u niego ciężkie zaburzenia krążenia, takie jak wstrząs lub trudności z oddychaniem,
- jeśli u pacjenta stwierdzono choroby wątroby,
- jeśli pacjent spożywa nadmierne ilości alkoholu (albo codziennie, albo od czasu do czasu),
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Nie należy przyjmować leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, jeśli występuje którekolwiek z powyższych przeciwwskazań. Należy skonsultować się z lekarzem w celu określenia innych metod kontroli cukrzycy. W przypadku wątpliwości, przed zastosowaniem tego leku należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

U pacjentów przyjmujących lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan zgłaszano przypadki zapalenia trzustki (patrz punkt 4).

Jeśli u pacjenta pojawią się pęcherze na skórze, może to być objaw choroby określanej jako pemfigoid pęcherzowy. Lekarz może zalecić pacjentowi przerwanie przyjmowania leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan.

Ryzyko kwasicy mleczanowej

Lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan może wywołać bardzo rzadkie, ale bardzo ciężkie działanie niepożądane nazywane kwasicą mleczanową, zwłaszcza jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek. Ryzyko kwasicy mleczanowej zwiększa się w przypadku niewyrównanej cukrzycy, ciężkiego zakażenia, długotrwałego głodzenia lub spożywania alkoholu, odwodnienia (patrz dokładniejsze informacje poniżej), zaburzeń czynności wątroby oraz wszelkich stanów chorobowych, w których jakaś część ciała jest niewystarczająco zaopatrywana w tlen (np. ostre ciężkie choroby serca).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji odnosi się do pacjenta, należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać czasowo stosowania leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który może wiązać się z odwodnieniem (znaczną utratą wody z organizmu), taki jak ciężkie wymioty, biegunka, gorączka, narażenie na wysoką temperaturę lub jeśli pacjent pije mniej płynów niż zwykle. Należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać stosowania leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów kwasicy mleczanowej, bowiem stan ten może doprowadzić do śpiączki.

Objawy kwasicy mleczanowej obejmują:

- wymioty,
- ból brzucha,
- skurcze mięśni,
- ogólnie złe samopoczucie w połączeniu z silnym zmęczeniem,
- trudności z oddychaniem,
- zmniejszenie temperatury ciała i spowolnienie akcji serca.

Kwasica mleczanowa jest nagłym stanem zagrażającym życiu, w którym jest konieczne natychmiastowe leczenie w szpitalu.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania dalszych instrukcji, jeśli:

- u pacjenta występuje genetycznie odziedziczona choroba wpływająca na mitochondria (wytworzące energię struktury w komórkach), taka jak zespół MELAS (encefalopatia mitochondrialna, miopatia, kwasica mleczanowa i incydenty podobne do udarów, ang. mitochondrial encephalopathy, myopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) lub odziedziczona po matce cukrzyca i głuchota (MIDD, ang. maternal inherited diabetes and deafness).
- u pacjenta po rozpoczęciu stosowania metforminy wystąpił którykolwiek z poniższych objawów: drgawki, pogorszenie zdolności poznawczych, trudności w poruszaniu ciała, objawy wskazujące na uszkodzenie nerwów (np. ból lub drętwienie), migrena i głuchota.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta występuje lub występowała choroba trzustki (np. zapalenie trzustki).
- jeśli u pacjenta występują lub występowały kamienie żółciowe, uzależnienie od alkoholu lub bardzo wysoki poziom triglicerydów (rodzaj tłuszczu) we krwi. W takich sytuacjach może zwiększyć się ryzyko zapalenia trzustki (patrz punkt 4).
- jeśli u pacjenta stwierdzono cukrzycę typu 1. Jest ona czasem nazywana cukrzycą insulinozależną.
- jeśli u pacjenta stwierdzono aktualnie lub w wywiadzie reakcje alergiczne na sitagliptynę, metforminę lub sitagliptynę/chlorowodorek metforminy (patrz punkt 4).
- jeśli pacjent stosuje pochodną sulfonilomocznika lub insulinę, leki przeciwcukrzycowe jednocześnie z sitagliptyną/chlorowodorkiem metforminy, gdyż może dojść do nadmiernego zmniejszenia stężenia cukru we krwi (hipoglikemii). Lekarz może zmniejszyć dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.

Jeśli pacjent ma mieć duży zabieg chirurgiczny, nie może stosować leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan podczas zabiegu i przez pewien czas po nim. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan.

W przypadku wątpliwości, przed zastosowaniem leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Podczas leczenia lekiem Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, lekarz będzie kontrolować czynność nerek pacjenta przynajmniej raz na rok lub częściej, jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i (lub) ma pogarszającą się czynność nerek.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Lek ten nie jest skuteczny u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat. Nie wiadomo, czy lek ten jest bezpieczny i skuteczny w przypadku stosowania u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan a inne leki

Jeśli pacjent będzie miał wstrzyknięty do krwiobiegu środek kontrastowy zawierający jod, na przykład w celu badania rentgenowskiego lub tomografii komputerowej, musi przerwać przyjmowanie leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan przed lub najpóźniej w momencie takiego wstrzyknięcia. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Pacjent może wymagać częstszych kontroli stężenia glukozy we krwi i ocen czynności nerek lub też modyfikacji dawki leku

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan przez lekarza. Szczególnie ważne jest poinformowanie o następujących lekach:

- leki (przyjmowane doustnie, poprzez inhalację lub w zastrzyku) stosowane w leczeniu chorób związanych ze stanem zapalnym, takich jak astma lub zapalenie stawów (kortykosteroidy),
- leki zwiększające wytwarzanie moczu (leki moczopędne),
- leki stosowane w leczeniu bólu i stanu zapalnego (NLPZ i inhibitory COX-2, takie jak ibuprofen i celekoksyb),
- pewne leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II),
- swoiste leki stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej (β -sympatykomimetyki),
- środki kontrastowe zawierające jod lub leki zawierające alkohol,
- niektóre leki stosowane w leczeniu dolegliwości żołądkowych, takie jak cymetydyna,
- ranolazyna, lek stosowany w leczeniu dusznicy,
- dolutegrawir, lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV,
- wandetanib, lek stosowany w leczeniu określonego typu nowotworu tarczycy (raka rdzeniastego tarczycy),
- digoksyna (stosowana w leczeniu zaburzeń rytmu serca i innych chorób serca). Podczas przyjmowania leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan z digoksyną należy kontrolować stężenie digoksyny we krwi.

Stosowanie leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan z alkoholem

Należy unikać spożywania nadmiernych ilości alkoholu podczas przyjmowania leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, bowiem może to zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Nie należy stosować tego leku w okresie ciąży. Ten lek nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią. Patrz punkt 2, Kiedy nie przyjmować leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy i senności przy stosowaniu sitagliptyny, co z kolei może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przyjmowanie tego leku jednocześnie z lekami nazywanymi pochodnymi sulfonilomocznika lub z insuliną może prowadzić do hipoglikemii, co z kolei może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn lub pracy bez bezpiecznego podparcia stóp.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Należy przyjąć jedną tabletkę:
 - dwa razy na dobę, doustnie;
 - podczas posiłków w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa rozstroju żołądka.
- W celu kontrolowania stężenia cukru we krwi, lekarz może zwiększyć dawkę leku.

- Jeśli pacjent ma zaburzoną czynność nerek, lekarz może przepisać mniejszą dawkę.

W trakcie stosowania tego leku należy kontynuować zalecaną przez lekarza dietę i zwracać uwagę na równomierne przyjmowanie węglowodanów w ciągu dnia.

Jest mało prawdopodobne, aby stosowanie samego tego leku prowadziło do nieprawidłowo małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii). Do małego stężenia cukru we krwi może dojść w przypadku stosowania tego leku wraz z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną – w takim przypadku lekarz może zmniejszyć dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki tego leku, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Należy udać się do szpitala, jeżeli wystąpią objawy kwasicy mleczanowej, takie jak uczucie zimna lub dyskomfortu, ciężkie nudności lub wymioty, ból żołądka, niewyjaśniony spadek wagi, skurcze mięśni lub przyspieszony oddech (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Pominięcie przyjęcia leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

W razie pominięcia dawki, należy przyjąć ją tak szybko jak to jest możliwe. Jeśli zbliża się pora zażycia następnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę i dalej przyjmować lek według zwykłego schematu. Nie należy stosować podwójnej dawki tego leku.

Przerwanie przyjmowania leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

W celu utrzymania kontroli stężenia cukru we krwi, lek należy przyjmować tak długo, jak zaleci to lekarz. Nie należy przerywać stosowania tego leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Zaprzerwanie stosowania leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan może spowodować wzrost poziomu cukru we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy **PRZERWAĆ** przyjmowanie leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan i natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych:

- Silny i uporczywy ból brzucha (w okolicy żołądka), mogący promieniować w kierunku pleców, z występowaniem nudności i wymiotów lub bez – mogą to być objawy zapalenia trzustki.

Lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan może bardzo rzadko powodować (może wystąpić u maksymalnie 1 pacjenta na 10 000) wystąpienie bardzo ciężkiego działania niepożądanego, określanego jako kwasica mleczanowa (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Jeżeli wystąpi ona u pacjenta, należy **przerwać przyjmowanie leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem**, gdyż kwasica mleczanowa może doprowadzić do śpiączki.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej (częstość nieznana), w tym wysypki, pokrzywki, pęcherzy na skórze lub łuszczenia się skóry oraz obrzęku twarzy, warg, języka i gardła, który może powodować trudności w oddychaniu lub połykaniu, należy przerwać stosowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz może przepisać lek w celu leczenia reakcji alergicznej oraz inny lek (zmienić lek) do leczenia cukrzycy.

U niektórych pacjentów przyjmujących metforminę po rozpoczęciu przyjmowania sitagliptyny występowały następujące działania niepożądane:

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10): małe stężenie cukru we krwi, nudności, wzdęcia, wymioty

Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100): ból żołądka, biegunka, zaparcia, senność

U niektórych pacjentów występowała biegunka, nudności, wzdęcia, zaparcia, ból żołądka lub wymioty po rozpoczęciu leczenia sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą (często).

U niektórych pacjentów podczas stosowania tego leku jednocześnie z pochodną sulfonilomocznika, taką jak glimepiryd, występowały następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10): małe stężenie cukru we krwi

Często: zaparcia

U niektórych pacjentów w trakcie przyjmowania tego leku w skojarzeniu z pioglitazonem wystąpiły następujące działania niepożądane:

Często: obrzęk rąk lub nóg

U niektórych pacjentów w trakcie przyjmowania tego leku w skojarzeniu z insuliną wystąpiły następujące działania niepożądane:

Bardzo często: małe stężenie cukru we krwi

Niezbyt często: suchość w ustach, ból głowy

W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów podczas stosowania samej wyłącznie sitagliptyny (jednej z substancji czynnych leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan) lub po dopuszczeniu do obrotu podczas stosowania leku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan lub samej sitagliptyny lub z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, występowały następujące działania niepożądane:

Często: małe stężenie cukru we krwi, ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych, niedrożny nos lub katar i ból gardła, zapalenie kości i stawów, ból ramion lub nóg

Niezbyt często: zawroty głowy, zaparcia, świąd

Rzadko: zmniejszona liczba płytek krwi

Częstość nieznana: choroby nerek (czasami wymagające dializy), wymioty, bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, śródmiąższowe choroby płuc, pemfigoid pęcherzowy (rodzaj pęcherzy na skórze)

U niektórych pacjentów podczas stosowania wyłącznie metforminy występowały następujące działania niepożądane:

Bardzo często: nudności, wymioty, biegunka, ból żołądka i utrata apetytu. Objawy te mogą wystąpić po rozpoczęciu przyjmowania metforminy i zwykle ustępują.

Często: metaliczny smak, zmniejszone lub niskie stężenia witaminy B12 we krwi (objawy mogą obejmować skrajne zmęczenie (znużenie), ból i zaczerwienienie języka (zapalenie języka), uczucie drętwienia i mrowienia (parestezje) albo bladość lub zażółcenie skóry). Lekarz może zlecić pewne badania, aby znaleźć przyczynę objawów występujących u pacjenta, ponieważ niektóre z nich mogą być także spowodowane przez cukrzycę lub inne niepowiązane problemy zdrowotne.

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby (choroba wątroby), pokrzywka, zaczerwienienie skóry (wysypka) lub świąd

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

- Substancjami czynnymi są sitagliptyna i metformina.
 - Każda tabletka powlekana (tabletki) 50 mg/1000 mg zawiera sitagliptyny chlorowodorek jednowodny, co odpowiada 50 mg sitagliptyny oraz 1000 mg chlorowodoru metforminy.
- Pozostałe składniki to celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, kroscarmeloza sodowa, sodu laurylosiarczan, powidon, sodu fumaran stearylowy, poliwinylowy alkohol, makrogol, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172) oraz żelaza tlenek czarny (E172). Patrz punkt 2 „Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan zawiera sól”.

Jak wygląda lek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan i co zawiera opakowanie

Tabletka 50 mg/1000 mg to brzoskwińowa do brązowej tabletka w kształcie kapsułki, dwuwypukła o ściętych brzegach, z „M” wytłoczonym po jednej stronie i „SM7” po drugiej stronie.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan jest dostępny w:

- blistrach zawierających 14, 56, 98 i 196 tabletek powlekanych,
- opakowaniu złożonym zawierającym 196 (2 opakowania po 98) tabletek powlekanych,
- blistrach jednodawkowych zawierających 14 x 1, 56 x 1 lub 60 x 1 tabletek powlekanych,
- butelkach zawierających 90 lub 196 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

Wytwórcy

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva*

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark*

Viatriis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti*

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge*

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France*

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland*

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0)2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija*

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Suomi/Finland*

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige*

Viatri AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.