1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Maymetsi 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Maymetsi 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Maymetsi 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg sitagliptina in 850 mg metforminijevega klorida.
Maymetsi 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg sitagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Maymetsi 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete: roza, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako C4 na eni strani tablete (velikost približno 20 x 11 mm).
Maymetsi 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete: temno roza, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako C3 na eni strani tablete (velikost približno 21 x 11 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za odrasle bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2:

Zdravilo Maymetsi je indicirano kot dodatek dieti in telesni aktivnosti za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih z neustrezno nadzorovano sladkorno boleznijo pri jemanju največjega odmerka samega metformina, ki ga prenašajo, ali pri bolnikih, ki že prejemajo kombinacijo sitagliptina in metformina.

Zdravilo Maymetsi je indicirano v kombinaciji s sulfonilsečnino (tj. trojno kombinirano zdravljenje) kot dodatek dieti in telesni aktivnosti pri bolnikih z neustrezno nadzorovano sladkorno boleznijo pri jemanju največjega odmerka metformina, ki ga prenašajo, in sulfonilsečnine.

Zdravilo Maymetsi je indicirano za trojno kombinirano zdravljenje z agonistom receptorja gama, aktiviranega s peroksisomskim proliferatorjem (PPARγ – *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) (tj. s tiazolidindionom) kot dodatek dieti in telesni aktivnosti pri bolnikih z neustrezno nadzorovano sladkorno boleznijo pri jemanju največjega odmerka metformina, ki ga prenašajo, in agonista PPARγ.

Zdravilo Maymetsi je indicirano tudi kot dodatno zdravljenje k insulinu (tj. trojno kombinirano zdravljenje) kot dodatek dieti in telesni aktivnosti za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih, pri katerih s stabilnim odmerkom insulina in samim metforminom urejenost glikemije ni zadostna.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Odmerek zdravila Maymetsi pri antidiabetičnem zdravljenju je treba prilagoditi na podlagi bolnikovega trenutnega režima zdravljenja, učinkovitosti in prenašanja zdravila, pri tem pa se ne sme preseči največji dovoljeni dnevni odmerek 100 mg sitagliptina.

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic (GFR ≥ 90 ml/min)

Pri bolnikih z neustreznim nadzorom z največjim odmerkom metformina, ki ga prenašajo, pri samostojnem zdravljenju
Pri bolnikih, pri katerih nadzor z metforminom samim ni ustrezen, mora običajni začetni odmerek zagotoviti 50 mg sitagliptina dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek 100 mg) in odmerek metformina, ki ga že jemljejo.

Pri bolnikih, ki prehajajo s sočasnega jemanja sitagliptina in metformina
Pri bolnikih, ki prehajajo s sočasnega jemanja sitagliptina in metformina, je treba zdravljenje z zdravilom Maymetsi začeti z odmerkom sitagliptina in metformina, ki ga že jemljejo.

Pri bolnikih z neustreznim nadzorom pri dvojni kombinaciji z največjim odmerkom metformina, ki ga prenašajo, in sulfonilsečnino
Odmerek mora zagotoviti 50 mg sitagliptina dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek 100 mg) in podoben odmerek metformina, kot ga že jemljejo. Kadar se zdravilo Maymetsi uporablja v kombinaciji s sulfonilsečnino, bo morda potreben manjši odmerek sulfonilsečnine za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z neustreznim nadzorom pri dvojni kombinaciji z največjim odmerkom metformina, ki ga prenašajo, in agonistom PPARγ
Odmerek mora zagotoviti 50 mg sitagliptina dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek 100 mg) in podoben odmerek metformina, kot ga že jemljejo.

Pri bolnikih z neustreznim nadzorom pri dvojni kombinaciji z insulinom in največjim odmerkom metformina, ki ga prenašajo
Odmerek mora zagotoviti 50 mg sitagliptina dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek 100 mg) in podoben odmerek metformina, kot ga že jemljejo. Kadar se zdravilo Maymetsi uporablja v kombinaciji z insulinom, bo morda potreben manjši odmerek insulina za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo (glejte poglavje 4.4).

Za različne odmerke metformina je zdravilo Maymetsi na voljo v jakostih po 50 mg sitagliptina in 850 mg metforminijevega klorida ali 1.000 mg metforminijevega klorida.

Vsi bolniki morajo nadaljevati s priporočeno dieto z ustrezno porazdelitvijo zaužitih ogljikovih hidratov tekom dneva.

Posebne populacije
Ledvična okvara
Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije [GFR - *glomerular filtration rate*] ≥ 60 ml/min) prilagoditev odmerka ni potrebna. GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3 do 6 mesecev.

Najbolje je, da se največji dnevni odmerek metformina razdeli v 2 do 3 dnevne odmerke. Pri bolnikih z GFR < 60 ml/min je treba pred uvedbo metformina pregledati dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Če ni na voljo ustrezne jakosti zdravila Maymetsi, je treba namesto fiksne kombinacije uporabiti posamezni učinkovini.

GFR ml/min	**metformin**	**sitagliptin**
60–89	*Največji dnevni odmerek je 3.000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.*	*Največji dnevni odmerek je 100 mg.*
45–59	*Največji dnevni odmerek je 2.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.*	*Največji dnevni odmerek je 100 mg.*
30–44	*Največji dnevni odmerek je 1.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.*	*Največji dnevni odmerek je 50 mg.*
< 30	*Metformin je kontraindiciran.*	*Največji dnevni odmerek je 25 mg.*

Jetrna okvara
Zdravilo Maymetsi se pri bolnikih z okvaro jeter ne sme uporabljati (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki
Metformin in sitagliptin se izločata skozi ledvice, zato je pri uporabi zdravila Maymetsi pri starejših potrebna previdnost. Spremljanje delovanja ledvic je potrebno za preprečevanje laktacidoze, povezane z metforminom, zlasti pri starejših (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija
Zdravila Maymetsi se zaradi nezadostne učinkovitosti ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, starih od 10 do 17 let. Trenutno razpoložljivi podatki so navedeni v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2. Pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 10 let, zdravila Maymetsi niso preučevali.

Način uporabe
Zdravilo Maymetsi je treba jemati dvakrat na dan s hrano, da se zmanjšajo neželeni učinki metformina na prebavila.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Maymetsi je kontraindicirano pri:
- preobčutljivosti na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavji 4.4 in 4.8);
- vseh vrstah akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza);
- stanju pred diabetično komo;
- hudi ledvični odpovedi (GFR < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.4);
- akutnih stanjih, pri katerih obstaja možnost poslabšanja delovanja ledvic, kot so:
  - dehidracija,
  - huda okužba,
  - šok,
  - intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev (glejte poglavje 4.4).
- akutnih ali kroničnih boleznih, ki lahko povzročijo hipoksijo tkiv, kot so:
  - srčna ali respiratorna odpoved,
  - nedavni miokardni infarkt,

- šok.
- okvari jeter;
- akutni zastrupitvi z alkoholom, alkoholizmu;
- dojenju.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno
Zdravilo Maymetsi se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Akutni pankreatitis
Uporaba zaviralcev DPP-4 je povezana s tveganjem za razvoj akutnega pankreatitisa. Bolnike je treba seznaniti z značilnim simptomom akutnega pankreatitisa, to je z dolgotrajno hudo bolečino v trebuhu. Opazili so, da je po prenehanju jemanja sitagliptina pankreatitis izginil (s podpornim zdravljenjem ali brez njega), v zelo redkih primerih pa so poročali o nekrotizirajočem ali hemoragičnem pankreatitisu in/ali smrti. Ob sumu na pankreatitis je treba prenehati z jemanjem zdravila Maymetsi in drugih zdravil, ki bi lahko povzročila pankreatitis. V primeru potrjenega akutnega pankreatitisa se zdravilo Maymetsi ne sme ponovno uvesti.
Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli pankreatitis.

Laktacidoza
Laktacidoza, redek a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (hudo bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje metformina začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem metformina in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi (< 7,35), zvišane ravni laktata v plazmi (> 5 mmol/l) in povečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

Bolniki z znanimi ali domnevnimi mitohondrijskimi boleznimi:
Pri bolnikih z znanimi mitohondrijskimi boleznimi, kot sta sindrom mitohondrijske encefalopatije z laktacidozo in možganski kapi podobnimi dogodki (MELAS – *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis,* and Stroke-like episodes) in maternalno podedovana sladkorna bolezen in prizadetost sluha (MIDD – *Maternal inherited diabetes and deafness*), uporaba metformina ni priporočljiva zaradi tveganja za poslabšanje laktacidoze in nevroloških zapletov, ki lahko povzročijo poslabšanje bolezni.

Če se po zaužitju metformina pojavijo znaki in simptomi, ki so značilni za sindrom MELAS ali MIDD, je treba zdravljenje z metforminom takoj prekiniti in opraviti takojšnjo diagnostično oceno.

Delovanje ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja, nato pa v rednih presledkih (glejte poglavje 4.2). Zdravilo Maymetsi je kontraindicirano pri bolnikih z GFR < 30 ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki spremenijo delovanje ledvic (glejte poglavje 4.3).

Hipoglikemija
Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Maymetsi v kombinaciji s sulfonilsečnino ali z insulinom, se lahko pojavi tveganje za hipoglikemijo. Zato je morda treba zmanjšati odmerek sulfonilsečnine ali insulina.

Preobčutljivostne reakcije
V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejemali sitagliptin, poročali o hudih preobčutljivostnih reakcijah. Med temi reakcijami so anafilaksa, angioedem in eksfoliativna stanja na koži, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom. Te reakcije so se pojavile v prvih treh mesecih po začetku zdravljenja s sitagliptinom, v nekaterih poročilih pa po prvem odmerku. Pri sumu na preobčutljivostne reakcije morate zdravljenje z zdravilom Maymetsi prekiniti, oceniti druge morebitne vzroke za ta neželeni učinek in začeti zdraviti sladkorno bolezen z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.8).

Bulozni pemfigoid
V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce DPP-4, vključno s sitagliptinom, poročali o buloznem pemfigoidu. Ob sumu na bulozni pemfigoid je treba zdravljenje z zdravilom Maymetsi prekiniti.

Kirurški poseg
Uporabo zdravila Maymetsi je treba v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo prekiniti. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev
Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Zdravilo Maymetsi je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se lahko ponovno uvede najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Spremembe kliničnega statusa pri bolnikih s predhodno nadzorovano sladkorno boleznijo tipa 2
Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, predhodno dobro nadzorovano z jemanjem zdravila Maymetsi, pri katerih se pojavijo nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav ali klinične bolezni (zlasti nejasne ali slabo opredeljene bolezni), je treba čim prej ugotoviti, če imajo ketoacidozo ali laktacidozo. Pregled mora vključevati kontrolo elektrolitov in ketonov v serumu, glukoze v krvi in, če je indicirano, vrednost pH v krvi ter raven laktata, piruvata in metformina. Če se pojavi acidoza v kateri koli obliki, je treba zdravljenje takoj prekiniti in primerno ukrepati.

Pomanjkanje vitamina B12
Metformin lahko zniža raven vitamina B12 v serumu. Tveganje za nizko raven vitamina B12 se poveča z zvišanjem odmerka metformina, trajanjem zdravljenja in/ali pri bolnikih z dejavniki tveganja, za katere je znano, da povzročajo pomanjkanje vitamina B12. V primeru suma na pomanjkanje vitamina B12 (kot sta anemija ali nevropatija) je treba spremljati ravni vitamina B12 v serumu. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za pomanjkanje vitamina B12 bo morda potrebno redno spremljanje vitamina B12. Zdravljenje z metforminom je treba nadaljevati tako dolgo, dokler ga bolniki dobro prenašajo in ni kontraindicirano ter je zagotovljeno ustrezno korektivno zdravljenje pomanjkanja vitamina B12 v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami.

Zdravilo Maymetsi vsebuje natrij.
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasni uporabi večkratnih odmerkov sitagliptina (50 mg dvakrat na dan) in metformina (1.000 mg dvakrat na dan) se farmakokinetika sitagliptina ali metformina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ni pomembno spremenila.

Študije farmakokinetičnih interakcij z zdravilom Maymetsi niso bile izvedene, vendar pa so take študije opravili s posameznima učinkovinama, sitagliptinom in metforminom.

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Alkohol
Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter.

Jodirana kontrastna sredstva
Zdravilo Maymetsi je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se lahko ponovno uvede najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Kombinacije, ki zahtevajo previdnost pri uporabi
Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na običajne ledvične tubularne transportne sisteme, ki so udeleženi pri izločanju metformina skozi ledvice (npr. prenašalci organskih kationov [OCT]2/zaviralci beljakovine, ki je odgovorna za ekstruzijo več zdravil in toksinov [MATE - *multidrug and toxin extrusion*], kot so ranolazin, vandetanib, dolutegravir in cimetidin), bi lahko povečala sistemsko izpostavljenost metforminu in tveganje za laktacidozo. Potrebno je razmisliti o koristih in tveganjih sočasne uporabe. Pri sočasnem jemanju teh zdravil je treba razmisliti o skrbnem spremljanju urejenosti glikemije, prilagoditvi odmerkov znotraj priporočenih vrednosti in spremembi zdravljenja sladkorne bolezni.

Glukokortikoidi (dani sistemsko ali lokalno), beta-2-agonisti in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. Bolnika je treba s tem seznaniti in pogosteje opravljati teste za določanje koncentracije glukoze v krvi, še zlasti na začetku zdravljenja s takimi zdravili. Po potrebi odmerek antidiabetika prilagodite med zdravljenjem z drugim zdravilom in ob ukinitvi drugega zdravila.

Zaviralci ACE lahko zmanjšajo koncentracijo glukoze v krvi. Po potrebi odmerek antidiabetika prilagodite med zdravljenjem z drugim zdravilom in ob ukinitvi drugega zdravila.

Učinki drugih zdravil na sitagliptin
Spodaj opisani podatki *in vitro* in klinični podatki kažejo, da je tveganje za klinično pomembne interakcije pri sočasni uporabi drugih zdravil majhno.

Študije *in vitro* so pokazale, da je primarni encim, odgovoren za omejeno presnovo sitagliptina, CYP3A4, pri presnovi pa sodeluje tudi CYP2C8. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ima presnova, vključno s presnovo preko CYP3A4, le majhno vlogo pri očistku sitagliptina. Presnova ima lahko pomembnejšo vlogo pri izločanju sitagliptina pri hudi ledvični okvari ali pri končni ledvični

odpovedi (ESRD – *End-Stage Renal Disease*). Zato je mogoče, da pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo močni zaviralci encima CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromicin) spremenijo farmakokinetiko sitagliptina. Učinkov močnih zaviralcev encima CYP3A4 pri ledvični okvari v klinični študiji niso ovrednotili.

Študije transporta *in vitro* so pokazale, da je sitagliptin substrat za p-glikoprotein in organski anionski prenašalec-3 (OAT3). *In vitro* je probenecid zaviral transport sitagliptina, ki ga uravnava OAT3, čeprav se smatra, da je tveganje za klinično pomembne interakcije majhno. Sočasne uporabe zaviralcev OAT3 *in vivo* niso ovrednotili.

Ciklosporin: Izvedena je bila študija, ki je ovrednotila učinek ciklosporina, močnega zaviralca p-glikoproteina, na farmakokinetiko sitagliptina. Pri sočasni uporabi sitagliptina v obliki enkratnega 100 mg peroralnega odmerka in ciklosporina v obliki enkratnega 600 mg peroralnega odmerka sta se vrednosti AUC in C_{max} sitagliptina povečali, in sicer AUC za približno 29 %, C_{max} pa za približno 68 %. Te spremembe farmakokinetike sitagliptina niso smatrali za klinično pomembne. Ledvični očistek sitagliptina se ni pomembno spremenil. Zato ni pričakovati pomembnih interakcij z drugimi zaviralci p-glikoproteina.

Učinki sitagliptina na druga zdravila
Digoksin: Sitagliptin je imel majhen učinek na koncentracijo digoksina v plazmi. Po 10-dnevnem odmerjanju 0,25 mg digoksina v kombinaciji s 100 mg sitagliptina dnevno se je vrednost AUC digoksina v plazmi povečala povprečno za 11 %, vrednost C_{max} v plazmi pa povprečno za 18 %. Prilagoditve odmerka digoksina ne priporočamo. Vendar pa je treba pri sočasni uporabi sitagliptina in digoksina bolnike s tveganjem za toksične učinke digoksina spremljati.

Podatki *in vitro* kažejo, da sitagliptin ne zavira in ne inducira izoencimov CYP450. V kliničnih študijah sitagliptin ni pomembno spremenil farmakokinetike metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, varfarina ali peroralnih kontraceptivov. To je *in vivo* pokazatelj, da je nagnjenost k povzročanju interakcij s substrati encimov CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 in organskih kationskih prenašalcev (OCT) majhna. Sitagliptin lahko *in vivo* blago zavira p-glikoprotein.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Ni zadostnih podatkov o uporabi sitagliptina pri nosečnicah. Študije na živalih so pri velikih odmerkih sitagliptina pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Maloštevilni podatki nakazujejo, da uporaba metformina pri nosečnicah ni povezana s povečanim tveganjem za prirojene malformacije. Študije na živalih z metforminom ne kažejo na škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte tudi poglavje 5.3).

Bolnice med nosečnostjo ne smejo jemati zdravila Maymetsi. Če želi bolnica zanositi ali če zanosi, je treba zdravljenje prekiniti, bolnica pa mora čim prej preiti na zdravljenje z insulinom.

Dojenje
Študij s kombinacijo učinkovin tega zdravila na doječih živalih niso opravili. V študijah, opravljenih s posameznima učinkovinama, sta se sitagliptin in metformin izločala v mleko doječih podgan. Metformin se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Ni znano, ali se sitagliptin izloča v materino mleko. Zato ženske, ki dojijo, zdravila Maymetsi ne smejo jemati (glejte poglavje 4.3).

Plodnost
Podatki za živali ne kažejo na vpliv zdravljenja s sitagliptinom na plodnost samcev in samic. Podatkov za ljudi ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Maymetsi nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa je treba pri vožnji in upravljanju strojev upoštevati, da so pri uporabi sitagliptina poročali o omotici in zaspanosti.

Poleg tega je treba bolnike, ki jemljejo zdravilo Maymetsi skupaj s sulfonilsečnino ali z insulinom, opozoriti na tveganje za pojav hipoglikemije.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
Terapevtskih kliničnih študij s kombinacijo sitagliptin/metformin niso izvedli, vendar pa so dokazali bioekvivalenco kombinacije sitagliptin/metformin in sočasne uporabe sitagliptina in metformina (glejte poglavje 5.2).
Poročali so o resnih neželenih učinkih, vključno s pankreatitisom in preobčutljivostnimi reakcijami. O hipoglikemiji so poročali pri kombinaciji s sulfonilsečnino (13,8 %) in z insulinom (10,9 %).

Sitagliptin in metformin
Tabelarični pregled neželenih učinkov
Neželeni učinki so navedeni spodaj in v skladu z MedDRA razvrščeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti (preglednica 1). Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100); redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000); zelo redki (< 1/10.000) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Pogostnost neželenih učinkov iz s placebom nadzorovanih kliničnih študij sitagliptina in metformina samega in iz obdobja trženja zdravila

Neželeni učinek	**Pogostnost neželenega učinka**
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
trombocitopenija	redki
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami[*,†]	neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje	
hipoglikemija[†]	pogosti
zmanjšanje/pomanjkanje vitamina B12[†]	pogosti
Bolezni živčevja	
zaspanost	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega proistora	
intersticijska pljučna bolezen[*]	neznana pogostnost
Bolezni prebavil	
diareja	občasni
navzea	pogosti
flatulenca	pogosti

zaprtje	občasni
bolečina v zgornjem delu trebuha	občasni
bruhanje	pogosti
akutni pankreatitis[*,†,‡]	neznana pogostnost
smrtni in nesmrtni hemoragični in nekrotizirajoči pankreatitis[*,†]	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	
pruritus[*]	občasni
angioedem[*,†]	neznana pogostnost
izpuščaj[*,†]	neznana pogostnost
urtikarija[*,†]	neznana pogostnost
kožni vaskulitis[*,†]	neznana pogostnost
eksfoliativna stanja na koži, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom[*,†]	neznana pogostnost
bulozni pemfigoid[*]	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
artralgija[*]	neznana pogostnost
mialgija[*]	neznana pogostnost
bolečine v okončinah*	neznana pogostnost
bolečine v hrbtu[*]	neznana pogostnost
artropatija[*]	neznana pogostnost
Bolezni sečil	
okvara ledvične funkcije[*]	neznana pogostnost
akutna odpoved ledvic[*]	neznana pogostnost

[*]Neželeni učinki so bili zabeleženi v obdobju trženja zdravila.
[†]**Glejte poglavje 4.4.**
[‡]Glejte *Študija srčno-žilne varnosti TECOS* spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov
Nekatere neželene učinke so opazili pogosteje v študijah kombinirane uporabe sitagliptina in metformina z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni kot v študijah samo sitagliptina in metformina. Ti so vključevali hipoglikemijo (pogostnost – zelo pogosta s sulfonilsečnino ali insulinom), zaprtje (pogostnost – pogosta s sulfonilsečnino), periferni edem (pogostnost – pogosta s pioglitazonom) ter glavobol in suha usta (pogostnost – občasna z insulinom).

Sitagliptin
V študijah samostojnega zdravljenja, v katerih so primerjali sitagliptin v odmerku 100 mg enkrat na dan in placebo, so poročali o naslednjih neželenih učinkih: glavobol, hipoglikemija, zaprtje in omotica.
Pri teh bolnikih so neželeni učinki, o katerih so poročali ne glede na vzročno povezavo z zdravilom in ki so se pojavili pri vsaj 5 % bolnikov, vključevali okužbo zgornjih dihal in nazofaringitis. Poleg tega so občasno poročali o osteoartritisu in bolečinah v okončinah (> 0,5 % pogosteje pri bolnikih, ki so prejemali sitagliptin, kot pri kontrolni skupini).

Metformin
V kliničnih študijah metformina in v času njegovega trženja so zelo pogosto poročali o gastrointestinalnih simptomih. Gastrointestinalni simptomi, kot so navzea, bruhanje, diareja, bolečina v trebuhu in izguba apetita, se pojavijo najpogosteje med začetkom zdravljenja in v večini primerov spontano izzvenijo. Dodatni neželeni učinki, povezani z metforminom, vključujejo kovinski okus

(pogost), laktacidozo, okvaro delovanja jeter, hepatitis, urtikarijo, eritem in pruritus (zelo redki). Kategorije pogostnosti temeljijo na informacijah iz njegovega povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki je na voljo v EU.

Pediatrična populacija
V kliničnih študijah s kombinacijo sitagliptin/metformin pri pediatričnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih od 10 do 17 let, je bil profil neželenih učinkov na splošno primerljiv s profilom, opaženem pri odraslih. Pri pediatričnih bolnikih, ki so ali niso prejemali inzulina, je bil sitagliptin povezan s povečanim tveganjem za hipoglikemijo.

Študija srčno-žilne varnosti TECOS
Preskušanje TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) je v populaciji z namenom zdravljenja vključevalo 7.332 bolnikov, ki so prejemali 100 mg sitagliptina na dan (ali 50 mg na dan, če so imeli začetno eGFR $\geq$ 30 in < 50 ml/min/1,73 m^2), in 7.339 bolnikov, ki so prejemali placebo. Tako sitagliptin kot placebo sta bila dodana običajnemu zdravljenju glede na regionalne smernice za HbA_{1c} in srčno-žilne dejavnike tveganja. Celotna pojavnost resnih neželenih dogodkov je bila pri bolnikih, ki so prejemali sitagliptin, podobna kot pri tistih, ki so prejemali placebo.

V populaciji z namenom zdravljenja je bila med bolniki, ki so na začetku študije uporabljali insulin in/ali sulfonilsečnino, pojavnost hude hipoglikemije 2,7 % med tistimi, ki so prejemali sitagliptin, in 2,5 % med tistimi, ki so prejemali placebo; med bolniki, ki na začetku študije niso prejemali insulina in/ali sulfonilsečnine, je bila pojavnost hude hipoglikemije 1,0 % med bolniki, ki so prejemali sitagliptin, in 0,7 % med tistimi, ki so prejemali placebo. Pojavnost s presojo potrjenega pankreatitisa je bila 0,3 % med prejemniki sitagliptina in 0,2 % med prejemniki placeba.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V nadzorovanih kliničnih študijah so zdrave osebe prejemale enkratne odmerke do 800 mg sitagliptina. V eni študiji so pri odmerku 800 mg sitagliptina opazili minimalno podaljšanje intervala QTc, ki pa ni veljalo za klinično pomembno. Izkušenj z odmerki, večjimi od 800 mg, iz kliničnih študij ni. V študijah večkratnih odmerkov I. faze niso opazili od odmerka odvisnih kliničnih neželenih učinkov sitagliptina pri odmerkih do 600 mg na dan v obdobju do 10 dni in 400 mg na dan v obdobju do 28 dni.

Precej preveliko odmerjanje metformina (ali sočasno tveganje za laktacidozo) lahko povzroči laktacidozo, ki pa je nujni primer in se mora zdraviti v bolnišnici. Najučinkovitejši način za odstranitev laktata in metformina je hemodializa.

V kliničnih študijah so približno 13,5 % odmerka odstranili s 3- do 4-urno hemodializo. Pretehtati je treba možnost daljše hemodialize, če je klinično primerno. Ni znano, ali se sitagliptin dializira s peritonealno dializo.

V primeru prevelikega odmerjanja so smiselni običajni podporni ukrepi, na primer odstranitev neabsorbiranega zdravila iz prebavil, uvedba kliničnega nadzora (vključno s spremljanjem elektrokardiograma) in po potrebi uvedba podpornega zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov, oznaka ATC: A10BD07.

Zdravilo Maymetsi je kombinacija dveh antidiabetičnih zdravil s komplementarnim mehanizmom delovanja, namenjeno izboljšanju urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Vsebuje sitagliptin, ki je zaviralec dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4), in metforminijev klorid, ki spada med bigvanide.

Sitagliptin
Mehanizem delovanja
Sitagliptinijev fosfat je peroralno aktiven, močan in zelo selektiven zaviralec encima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) in se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. Zaviralci DPP-4 so učinkovine, ki delujejo kot spodbujevalci inkretina. Z zaviranjem encima DPP-4 sitagliptin zviša raven dveh znanih inkretinskih hormonov, glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1 – *glucagonlike peptide-1*) in od glukoze odvisnega insulinotropnega polipeptida (GIP – *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). Inkretini so del endogenega sistema za fiziološko uravnavanje homeostaze glukoze.
Kadar je koncentracija glukoze v krvi normalna ali zvišana, GLP-1 in GIP povečata sintezo insulina in njegovo sproščanje iz celic beta trebušne slinavke. GLP-1 tudi zmanjša izločanje glukagona iz celic alfa trebušne slinavke, kar povzroči zmanjšano nastajanje glukoze v jetrih. Kadar so ravni glukoze v krvi nizke, se izločanje insulina ne spodbudi in sekrecija glukagona se ne zavira. Sitagliptin je močan in zelo selektiven zaviralec encima DPP-4 ter pri terapevtskih koncentracijah ne zavira sorodnih encimov DPP-8 ali DPP-9. Sitagliptin se po kemijski strukturi in farmakološkem delovanju razlikuje od analogov GLP-1, insulina, sulfonilsečnin ali meglitinidov, bigvanidov, agonistov receptorjev gama, aktiviranih s peroksisomskim proliferatorjem (PPARγ), zaviralcev alfa-glukozidaze in analogov amilina.

V dvodnevni študiji pri zdravih osebah je sitagliptin sam povečal koncentracijo aktivnega GLP-1, pri čemer je tudi sam metformin v podobnem obsegu povečal koncentracijo aktivnega in celokupnega GLP-1. Sočasno jemanje sitagliptina in metformina ima aditiven učinek na koncentracijo aktivnega GLP-1.
Sitagliptin je povečal koncentracijo aktivnega GIP, metformin pa ne.

Klinična učinkovitost in varnost
Na splošno je sitagliptin izboljšal urejenost glikemije, če se je uporabljal sam ali v kombinaciji z drugimi zdravili pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

V kliničnih študijah je samostojno zdravljenje s sitagliptinom izboljšalo urejenost glikemije s pomembnim zmanjšanjem ravni hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) in glukoze na tešče ter po obroku. Znižanje glukoze v plazmi na tešče so opazili po 3 tednih, ko so jo prvič merili. Pojavnost hipoglikemije pri

bolnikih, ki so prejemali sitagliptin, je bila podobna kot pri placebu. Telesna masa se v primerjavi z začetno vrednostjo ni povečala. Opazili so izboljšanje surogatnih markerjev funkcije celic beta, vključno s HOMA–β (*Homeostasis Model Assessment - β*), razmerjem proinsulin/insulin in meritvami odzivnosti celic beta pri toleračnem testu s hrano (s pogostim vzorčenjem).

Študije sitagliptina v kombinaciji z metforminom
V 24-tedenski s placebom nadzorovani študiji, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), če so ga dodali obstoječemu zdravljenju z metforminom, je sitagliptin pomembno izboljšal glikemične parametre v primerjavi s placebom. Glede na začetno vrednost je bila sprememba telesne mase pri bolnikih, ki so prejemali sitagliptin, podobna kot pri bolnikih, ki so prejemali placebo. V tej študiji je bila pojavnost hipoglikemije, o kateri so poročali, podobna pri bolnikih, ki so prejemali sitagliptin, in pri bolnikih, ki so prejemali placebo.

V 24-tedenski s placebom nadzorovani študiji začetnega zdravljenja je sitagliptin v odmerku 50 mg dvakrat na dan v kombinaciji z metforminom (500 mg ali 1.000 mg dvakrat na dan) pomembno izboljšal glikemične parametre v primerjavi z zdravljenjem z vsakim zdravilom posebej. Zmanjšanje telesne mase je bilo pri uporabi kombinacije sitagliptina in metformina podobno kot pri uporabi metformina samega ali placeba; telesna masa se pri bolnikih, ki so prejemali samo sitagliptin, v primerjavi z začetno vrednostjo ni spremenila. Pojavnost hipoglikemije je bila podobna v vseh skupinah.

Študija sitagliptina v kombinaciji z metforminom in s sulfonilsečnino
Zasnovana je bila 24-tedenska s placebom nadzorovana študija, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), če so ga dodali glimepiridu (samemu ali v kombinaciji z metforminom). Pri dodatku sitagliptina glimepiridu in metforminu so se glikemični parametri pomembno izboljšali. Bolnikom, ki so prejemali sitagliptin, se je telesna masa v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo, zmerno povečala (+1,1 kg).

Študija sitagliptina v kombinaciji z metforminom in agonistom PPARγ
Zasnovana je bila 26-tedenska s placebom nadzorovana študija, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), če so ga dodali kombinaciji pioglitazona in metformina. Pri dodatku sitagliptina pioglitazonu in metforminu so se glikemični parametri pomembno izboljšali. Sprememba telesne mase glede na začetno vrednost je bila podobna pri bolnikih, ki so se zdravili s sitagliptinom, in pri bolnikih, ki so prejemali placebo. Tudi pojavnost hipoglikemije je bila pri bolnikih, ki so prejemali sitagliptin in tistih, ki so prejemali placebo, podobna.

Študija sitagliptina v kombinaciji z metforminom in insulinom
Zasnovana je bila 24-tedenska s placebom nadzorovana študija, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), če so ga dodali insulinu (vsaj 10 tednov stabilen odmerek) z ali brez metformina (vsaj 1.500 mg). Pri bolnikih, ki so prejemali dvofazni insulin, je bil povprečni dnevni odmerek 70,9 enot/dan. Pri bolnikih, ki so prejemali srednje- ali dolgodelujoči insulin, je bil povprečni dnevni odmerek 44,3 enot/dan. Podatki za 73 % bolnikov, ki so prejemali metformin, so predstavljeni v preglednici 2. Pri dodatku sitagliptina insulinu so se glikemični parametri pomembno izboljšali. V nobeni skupini ni bilo nobenih pomembnih razlik v telesni masi glede na začetne vrednosti.

Preglednica 2: Vrednosti HbA_{1c} v s placebom nadzorovanih študijah kombiniranega zdravljenja s sitagliptinom in metforminom*

Študija	**Srednja začetna vrednost HbA_{1c} (%)**	**Srednja sprememba vrednosti HbA_{1c} glede na začetno vrednost (%)†**	**S placebom korigirana srednja sprememba vrednosti HbA_{1c} (%) (95-odstotni IZ)**

sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z metforminom‖ (N = 453)	8,0	-0,7†	-0,7†,‡ (-0,8; -0,5)
sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z glimepiridom in metforminom‖ (N = 115)	8,3	-0,6†	-0,9†,‡ (-1,1; -0,7)
sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju s pioglitazonom in metforminom¶ (N = 152)	8,8	-1,2†	-0,7†,‡ (-1,0; -0,5)
sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z insulinom in metforminom‖ (N = 223)	8,7	-0,7§	-0,5§,‡ (-0,7; -0,4)
začetno zdravljenje (dvakrat na dan)‖: sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4†	-1,6†,‡ (-1,8; -1,3)
začetno zdravljenje (dvakrat na dan)‖: sitagliptin 50 mg + metformin 1.000 mg (N = 178)	8,8	-1,9†	-2,1†,‡ (-2,3; -1,8)

Vsi zdravljeni bolniki ("intention-to-treat"* analiza)
†Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno predhodnemu statusu zdravljenja sladkorne bolezni in začetni vrednosti
‡$p < 0,001$ v primerjavi s placebom ali placebom + kombiniranim zdravljenjem
‖HbA_{1c} (%) v 24. tednu
¶HbA_{1c} (%) v 26. tednu
§Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno glede na uporabo insulina pri 1. obisku (dvofazni oz. srednje ali dolgo delujoči) in glede na začetno vrednost

V 52-tedenski študiji, v kateri so primerjali učinkovitost in varnost dodatnega zdravljenja s sitagliptinom v odmerku 100 mg enkrat na dan ali z glipizidom (sulfonilsečnina) pri bolnikih z neustrezno urejenostjo glikemije s samostojnim zdravljenjem z metforminom, je sitagliptin povzročil podobno zmanjšanje HbA_{1c} kot glipizid (-0,7 % povprečna sprememba glede na začetno vrednost po 52 tednih, pri začetni vrednosti HbA_{1c} približno 7,5 % v obeh skupinah). Povprečni odmerek glipizida, ki so ga uporabili v primerjalni skupini, je bil 10 mg na dan, pri čemer je ves čas trajanja študije približno 40 % bolnikov potrebovalo odmerek glipizida ≤ 5 mg/dan. Vendar pa je zaradi pomanjkanja učinkovitosti v skupini, ki je prejemala sitagliptin, zdravljenje prekinilo več bolnikov kot v skupini, ki je prejemala glipizid. Pri bolnikih, ki so prejemali sitagliptin, so opazili pomembno povprečno zmanjšanje telesne mase glede na začetno vrednost (-1,5 kg) v primerjavi s pomembnim povečanjem telesne mase pri bolnikih, ki so prejemali glipizid (+1,1 kg). V tej študiji se je razmerje

proinsulin/insulin, ki je označevalec učinkovitosti sinteze in sproščanja insulina, pri zdravljenju s sitagliptinom izboljšalo, pri zdravljenju z glipizidom pa poslabšalo. Pojavnost hipoglikemije je bila v skupini, ki je prejemala sitagliptin (4,9 %), pomembno manjša kot v skupini, ki je prejemala glipizid (32,0 %).

Zasnovana je bila 24-tedenska s placebom nadzorovana študija, ki je vključevala 660 bolnikov in v kateri so vrednotili učinkovitost varčevanja z insulinom in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), ki so ga tekom intenziviranja insulinskega zdravljenja dodajali insulinu glargin, z ali brez metformina (najmanj 1.500 mg). Med bolniki, ki so prejemali metformin, je bila začetna vrednost HbA_{1c} 8,70 %, začetni odmerek insulina pa je bil 37 i.e./dan. Bolnikom je bilo naročeno, da si odmerek insulina glargin titrirajo glede na vrednosti glukoze na tešče v krvi, odvzeti iz prsta. Med bolniki, ki so prejemali metformin, je pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom, v 24. tednu povečanje dnevnega odmerka insulina znašalo 19 i.e./dan, pri bolnikih, ki so prejemali placebo, pa 24 i.e./dan. Zmanjšanje vrednosti HbA_{1c} je pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom, metforminom in insulinom, znašalo -1,35 , pri bolnikih, ki so prejemali placebo, metformin in insulin, pa -0,90 %; razlika je znašala -0,45 % [95 % IZ: -0,62, -0,29]. Pojavnost hipoglikemije je bila pri bolnikih, ki so prejemali sitagliptin, metformin in insulin, 24,9 %, pri bolnikih, ki so prejemali placebo, metformin in insulin, pa 37,8 %. Razlika je bila v glavnem zaradi večjega odstotka bolnikov, ki so doživeli 3 ali več epizod hipoglikemije v skupini, ki je prejemala placebo (9,1 proti 19,8 %). Razlike v pojavnosti hude hipoglikemije ni bilo.

Metformin
Mehanizem delovanja
Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki in znižuje koncentracijo glukoze v plazmi na tešče in po obroku. Ne stimulira sekrecije insulina, zato ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje na tri načine:
- z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize zmanjšuje nastajanje glukoze v jetrih;
- v mišicah zmerno poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni vnos in izkoriščanje glukoze;
- upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin stimulira znotrajcelično sintezo glikogena tako, da deluje na glikogen-sintazo. Metformin povečuje transportno zmožnost specifičnih tipov membranskih prenašalcev za glukozo (GLUT-1 in GLUT-4).

Klinična učinkovitost in varnost
Neodvisno od učinkovanja na glikemijo metformin pri ljudeh ugodno vpliva na presnovo lipidov. Slednje so pokazali v kontroliranih, srednje dolgih ali dolgotrajnejših kliničnih študijah z uporabo terapevtskih odmerkov: metformin znižuje celokupni holesterol, LDL-holesterol in trigliceride.

V prospektivni randomizirani študiji (UKPDS) so ugotovili dolgoročno korist intenzivne urejenosti glukoze v krvi pri sladkorni bolezni tipa 2. Analize teh rezultatov pri bolnikih s preveliko telesno maso, ki so bili po neuspešnem zdravljenju samo z dieto zdravljeni z metforminom, so pokazale:
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za kateri koli s sladkorno boleznijo povezani zaplet v skupini bolnikov, ki so se zdravili z metforminom (29,8 primerov/1.000 bolnik-let), v primerjavi s skupino bolnikov, ki je imela predpisano samo dieto (43,3 primerov/1.000 bolnik-let), p = 0,0023, ter v primerjavi s podatki za združeni skupini, v katerih so bolniki jemali sulfonilsečnino oziroma insulin v monoterapiji (40,1 primerov/1.000 bolnik-let), p = 0,0034;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 primerov/1.000 bolnik-let, samo dieta 12,7 primerov/1.000 bolnik-let, p = 0,017;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za skupno umrljivost: metformin 13,5 primerov/1.000 bolnik-let, samo dieta 20,6 primerov/1.000 bolnik-let (p = 0,011), združeni skupini bolnikov na monoterapiji s sulfonilsečnino ali z insulinom 18,9 primerov/1.000 bolnik-let (p = 0,021);

- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 primerov/1.000 bolnik-let, samo dieta 18 primerov/1.000 bolnik-let, (p = 0,01).

TECOS je bila randomizirana študija, ki je v populaciji z namenom zdravljenja vključevala 14.671 bolnikov s $HbA_{1c} \geq 6,5$ do 8,0 % in potrjeno srčno-žilno boleznijo, ki so prejemali sitagliptin v odmerku 100 mg na dan (7.332 bolnikov) (ali 50 mg na dan, če so imeli začetno eGFR ≥ 30 in < 50 ml/min/1,73 m^2) ali placebo (7.339 bolnikov), dodana običajnemu zdravljenju glede na regionalne smernice za HbA_{1c} in srčno-žilne dejavnike tveganja. Bolniki z eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 niso smeli biti vključeni v študijo. Študijska populacija je vključevala 2.004 bolnike, stare ≥ 75 let, in 3.324 bolnikov z okvaro ledvic (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2).

Med potekom študije je bila celokupna ocenjena povprečna (standardni odklon) razlika v HbA_{1c} med skupino, ki je prejemala sitagliptin in skupino, ki je prejemala placebo 0,29 % (0,01), 95 % IZ (-0,32; -0,27), p < 0,001.

Primarni srčno-žilni opazovani dogodek je bil sestavljen iz prvega pojava srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida, možganske kapi brez smrtnega izida ali hospitalizacije zaradi nestabilne angine pektoris. Sekundarni srčno-žilni opazovani dogodki so vključevali prvi pojav srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida; prvi pojav posameznih komponent primarnega sestavljenega dogodka; umrljivost zaradi vseh vzrokov ter sprejem v bolnišnico zaradi kongestivnega srčnega popuščanja.

Po 3 letih spremljanja (mediana) sitagliptin pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, dodan običajnemu zdravljenju, ni povečal tveganja za pomembne neželene srčno-žilne dogodke ali tveganja za hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja v primerjavi z bolniki, ki so prejemali običajno zdravljenje brez sitagliptina (preglednica 3).

Preglednica 3: Deleži sestavljenih srčno-žilnih izidov in ključnih sekundarnih izidov

	sitagliptin 100 mg		**placebo**			
	N (%)	**Pojavnost na 100 bolnik-let***	**N (%)**	**Pojavnost na 100 bolnik-let***	**Razmerje ogroženosti (95 % IZ)**	**Vrednost p†**
Analiza populacije z namenom zdravljenja						
Število bolnikov	**7.332**		**7.339**			
Primarni sestavljeni opazovani dogodek (srčno-žilna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida, možganska kap brez smrtnega izida ali sprejem v bolnišnico zaradi nestabilne angine pektoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	< 0,001
Sekundarni sestavljeni opazovani dogodek (srčno-žilna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida ali možganska kap brez smrtnega izida)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
Sekundarni izid						
Srčno-žilna smrt	380 (5,2)	1,7	366	1,7	1,03 (0,89-	0,711

			(5,0)		1,19)	
Vsi primeri miokardnega infarkta (s smrtnim izidom in brez njega)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Vsi primeri možganske kapi (s smrtnim izidom in brez njega)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Sprejem v bolnišnico zaradi nestabilne angine pektoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Smrt zaradi katerega koli vzroka	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

*Pojavnost na 100 bolnik-let je izračunana kot 100 × (celotno število bolnikov z ≥ 1 dogodkom med ustreznim obdobjem izpostavljenosti na celotno število bolnik-let spremljanja).
†Na podlagi Coxovega modela, stratificiranega po regiji. Za sestavljene opazovane dogodke ustrezajo vrednosti p testiranju neinferiornosti z namenom dokaza, da je razmerje ogroženosti manjše od 1,3. Za vse druge opazovane dogodke ustrezajo vrednosti p testiranjem razlik razmerij ogroženosti.
‡Analiza hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja je upoštevala (tj. je bila prilagojena za) anamnezo srčnega popuščanja na začetku.

Pediatrična populacija
Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje sitagliptin in metforminijev klorid, za vse podskupine pediatrične populacije za sladkorno bolezen tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Varnost in učinkovitost dodatka sitagliptina pri pediatričnih bolnikih, starih od 10 do 17 let, s sladkorno boleznijo tipa 2 in z nezadostno urejeno glikemijo, ki so se zdravili z metforminom, z ali brez zdravljenja z inzulinom, so ocenjevali v dveh študijah, ki sta trajali 54 tednov. Dodatek sitagliptina (jemanje sitagliptina + metformina ali sitagliptina + metformina s podaljšanim sproščanjem (XR)), so primerjali z dodatkom placeba metforminu ali metforminu XR.

Čeprav so v združeni analizi teh dveh študij za sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR v primerjavi z metforminom v 20. tednu dokazali superiorno zmanjšanje vrednosti HbA1c, so bili rezultati posameznih študij nekonsistentni. Poleg tega v 54. tednu niso opazili večje učinkovitosti kombinacije sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR v primerjavi z metforminom. Kombinacija sitagliptin/metformin se zaradi nezadostne učinkovitosti ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih, starih od 10 do 17 let (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sitagliptin/metformin
V bioekvivalenčni študiji pri zdravih osebah so pokazali, da so tablete s kombinacijo sitagliptin/metforminijev klorid bioekvivalentne sočasni uporabi sitagliptinijevega fosfata in metforminijevega klorida v obliki posameznih tablet.

V nadaljevanju so naštete farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin v zdravilu Maymetsi.

Sitagliptin
Absorpcija

Po peroralni uporabi 100 mg odmerka pri zdravih osebah se je sitagliptin hitro absorbiral; največje koncentracije v plazmi (mediana vrednost T_{max}) so se pojavile v 1 do 4 urah po odmerku, povprečna vrednost AUC sitagliptina v plazmi je bila 8,52 µM•ur, vrednost C_{max} je bila 950 nM. Absolutna biološka uporabnost sitagliptina je približno 87 %. Sočasno zaužitje obroka z veliko maščobami ni vplivalo na farmakokinetiko, zato se sitagliptin lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Vrednost AUC sitagliptina v plazmi se je povečevala sorazmerno z odmerkom. Za vrednosti C_{max} in C24ur niso ugotovili sorazmernega povečanja z odmerkom (vrednost C_{max} se je povečevala bolj kot sorazmerno, vrednost C_{24ur} pa se je povečevala manj kot sorazmerno).

Porazdelitev
Pri zdravih osebah je povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po enkratnem 100 mg intravenskem odmerku približno 198 litrov. Delež sitagliptina, reverzibilno vezanega na plazemske beljakovine, je majhen (38 %).

Biotransformacija
Sitagliptin se primarno izloča z urinom v nespremenjeni obliki, presnova pa je manj pomemben način izločanja.
Približno 79 % sitagliptina se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Po peroralnem odmerku [^{14}C]sitagliptina se je približno 16 % radioaktivnosti izločilo v obliki presnovkov sitagliptina. Šest presnovkov je bilo odkritih v sledeh, zanje pa se ne pričakuje, da sodelujejo pri zaviralnem delovanju sitagliptina na DPP-4 v plazmi. Študije *in vitro* so pokazale, da je primarni encim, odgovoren za omejeno presnovo sitagliptina, CYP3A4, pri presnovi pa sodeluje tudi CYP2C8.

In vitro pridobljeni podatki kažejo, da sitagliptin ni zaviralec izoencimov CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ali 2B6 in ni induktor CYP3A4 ter CYP1A2.

Izločanje
Po dajanju peroralnega odmerka [14C]sitagliptina zdravim osebam se je v enem tednu po prejemu odmerka približno 100 % prejete radioaktivnosti izločilo z blatom (13 %) ali urinom (87 %). Po prejemu 100 mg peroralnega odmerka sitagliptina je navidezni končni t1/2 znašal približno 12,4 ure. Kopičenje sitagliptina po večkratnih odmerkih je minimalno. Ledvični očistek je bil približno 350 ml/min.

Izločanje sitagliptina poteka primarno prek ledvične sekrecije in vključuje aktivno tubularno sekrecijo. Sitagliptin je substrat za humani organski anionski prenašalec-3 (hOAT-3 – *human organic anion transporter-3*), ki bi bil lahko vključen v izločanje sitagliptina skozi ledvice. Klinični pomen hOAT-3 pri transportu sitagliptina ni bil dokazan. Sitagliptin je tudi substrat za p-glikoprotein, ki je prav tako lahko vključen pri izločanju sitagliptina skozi ledvice, vendar pa ciklosporin, zaviralec p-glikoproteina, ni zmanjšal ledvičnega očistka sitagliptina. Sitagliptin ni substrat za prenašalce OCT2 ali OAT1 ali PEPT1/2. Sitagliptin *in vitro* pri terapevtsko pomembnih plazemskih koncentracijah ni zaviral prenosa z OAT3 (IC50 = 160 µM) ali s p-glikoproteinom (do 250 µM). V klinični študiji je sitagliptin imel majhen učinek na koncentracijo digoksina v plazmi, kar kaže, da je sitagliptin lahko blagi zaviralec p-glikoproteina.

Značilnosti pri bolnikih
Pri zdravih osebah in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je farmakokinetika sitagliptina na splošno podobna.

Ledvična okvara

Izvedena je bila odprta študija z enkratnim odmerkom, v kateri so ovrednotili farmakokinetiko zmanjšanega odmerka sitagliptina (50 mg) pri bolnikih z različnimi stopnjami kronične ledvične okvare v primerjavi z zdravimi kontrolnimi preiskovanci. V študijo so bili vključeni bolniki z blago, zmerno in hudo ledvično okvaro, kot tudi bolniki s končno ledvično odpovedjo na hemodializi. Dodatno so z uporabo analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro (vključno s končno ledvično odpovedjo) ovrednotili vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko sitagliptina.

V primerjavi z zdravimi kontrolnimi preiskovanci je bila plazemska AUC sitagliptina pri bolnikih z blago ledvično okvaro (GFR ≥ 60 do < 90 ml/min) približno 1,2-krat večja, pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (GFR ≥ 45 do < 60 ml/min) pa približno 1,6-krat večja. Ker povečanja takšnega obsega niso klinično pomembna, pri teh bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (GFR ≥ 30 do < 45 ml/min) je bila plazemska AUC sitagliptina približno 2-krat večja, pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (GFR < 30 ml/min), vključno s tistimi s končno ledvično odpovedjo na hemodializi, pa približno 4-krat večja. Sitagliptin se je zmerno odstranil s hemodializo (13,5 % pri 3- do 4-urni hemodializi, ki se začne 4 ure po odmerku).

Jetrna okvara
Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u ≤ 9) odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u > 9) kliničnih izkušenj ni. Ker pa se sitagliptin primarno izloča skozi ledvice, ne pričakujemo, da bi huda jetrna okvara vplivala na farmakokinetiko sitagliptina.

Starejši bolniki
Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna. Glede na analizo populacijske farmakokinetike na podlagi podatkov iz I. in II. faze starost ni imela kliničnega pomena za farmakokinetiko sitagliptina. Pri starejših bolnikih (65 do 80 let) so bile plazemske koncentracije sitagliptina približno za 19 % večje kot pri mlajših osebah.

Pediatrična populacija
Farmakokinetiko sitagliptina (v enkratnih odmerkih 50 mg, 100 mg ali 200 mg) so preučevali pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri tej populaciji je bila glede na odmerek prilagojena vrednost AUC sitagliptina v plazmi približno za 18 % nižja kot pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pri odmerku 100 mg. Pri pediatričnih bolnikih, starih < 10 let, študij s sitagliptinom niso izvedli.

Druge značilnosti pri bolnikih
Na podlagi spola, rase ali indeksa telesne mase (ITM) odmerka ni treba prilagoditi. Na podlagi sestavljene analize farmakokinetičnih podatkov iz I. faze in analize populacijske farmakokinetike na podlagi podatkov iz I. in II. faze te značilnosti nimajo kliničnega pomena za farmakokinetiko sitagliptina.

Metformin
Absorpcija
Po peroralnem odmerku metformina je vrednost T_{max} dosežena v 2,5 ure. Pri zdravih posameznikih je absolutna biološka uporabnost 500-miligramske tablete metformina približno 50 do 60 %. Po peroralnem odmerku je odkrit neabsorbiran delež v blatu znašal 20 do 30 %.

Po peroralnem odmerku je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Predvidevamo, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna. Pri običajnih odmerkih in shemah odmerjanja metformina je plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v 24 do 48 urah, na

splošno pa je manjša od 1 µg/ml. V nadzorovanih kliničnih študijah največja koncentracija metformina v plazmi (C_{max}) tudi pri največjih odmerkih ni presegla 5 µg/ml.

Hrana zmanjša obseg in rahlo upočasni absorpcijo metformina. Po dajanju 850-miligramskega odmerka so opazili za 40 % manjšo največjo koncentracijo v plazmi, za 25 % zmanjšano vrednost AUC in 35-minutno podaljšanje časa za doseg največje koncentracije v plazmi. Klinični pomen tega ni znan.

Porazdelitev
Vezava na beljakovine v plazmi je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša od največje koncentracije v plazmi, pojavi pa se približno ob istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni del porazdelitve. Povprečna vrednost volumna porazdelitve (Vd) je od 63 do 276 litrov.

Biotransformacija
Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Presnovkov pri človeku niso ugotovili.

Izločanje
Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min ter kaže, da se metformin izloča z glomerularno filtracijo in tubularno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je bil navidezni končni razpolovni čas izločanja približno 6,5 ure. V primeru oslabljenega delovanja ledvic se ledvični očistek zmanjša sorazmerno s kreatininskim in tako se razpolovni čas izločanja podaljša, kar vodi v zvišanje ravni metformina v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij na živalih z zdravilom Maymetsi niso opravili.

V 16-tedenskih študijah, v katerih so psom dajali metformin sam ali v kombinaciji s sitagliptinom, zaradi kombinacije niso opazili nobenih dodatnih škodljivih učinkov. Koncentracijo brez opaznega učinka (NOEL – *No Observable Effect Level*) so v teh študijah opazili pri izpostavljenosti sitagliptinu, ki je bila približno 6-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, in pri izpostavljenosti metforminu, ki je bila približno 2,5-krat večja od izpostavljenosti pri človeku.

Naslednji podatki so ugotovitve študij, opravljenih s sitagliptinom in metforminom samim.

Sitagliptin
Pri glodavcih so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 58-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, opazili škodljive učinke na ledvice in jetra, izpostavljenost brez škodljivih učinkov pa je bila 19-krat večja od izpostavljenosti pri človeku. Pri podganah so v 14-tedenski študiji pri izpostavljenosti, ki je bila 67-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi, opazili nepravilnosti zob sekalcev; izpostavljenost brez škodljivega učinka je bila 58-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi. Pomen teh ugotovitev za človeka ni znan. Pri psih so pri izpostavljenosti, ki je bila približno 23-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi, opazili z zdravljenjem povezane prehodne fizične znake, med katerimi so nekateri kazali na škodljive učinke na živčevje, na primer dihanje z odprtimi usti, slinjenje, bruhanje bele spenjene vsebine, ataksija, tresenje, zmanjšana aktivnost in/ali zgrbljena drža. Poleg tega so pri odmerkih, ki so povzročili približno 23-krat večjo sistemsko izpostavljenost od izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi, s histološko preiskavo ugotovili zelo blago do blago degeneracijo skeletnih mišic. Pri tem je bila izpostavljenost brez škodljivega učinka 6-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi.

V predkliničnih študijah ni bilo dokazano, da bi sitagliptin deloval genotoksično. Pri miših sitagliptin ni deloval kancerogeno. Pri podganah so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 58-krat večja od

izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi, opazili večjo pojavnost jetrnih adenomov in karcinomov. Ker je bila pri podganah dokazana povezava med hepatotoksičnostjo in indukcijo jetrnih neoplazij, je bila pojavnost jetrnih tumorjev pri podganah najverjetneje povečana zaradi kronične hepatotoksičnosti pri tem velikem odmerku. Zaradi visoke meje varnosti (19-kratna izpostavljenost brez škodljivega učinka) teh neoplastičnih sprememb nimamo za pomembne za klinično uporabo pri človeku.

Pri samcih in samicah podgan, ki so sitagliptin prejemali pred in med obdobjem parjenja, niso opazili z zdravljenjem povezanih učinkov na plodnost.

Študije, izvedene s sitagliptinom na podganah, niso pokazale neželenih učinkov na pre-/postnatalni razvoj.

Pri študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja so pri mladičih podgan pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila več kot 29-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, opazili rahlo večjo z zdravilom povezano pojavnost malformacij plodovih reber (izostala, hipoplastična in valovita rebra). Pri kuncih je bila toksičnost za mater opažena pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 29-krat večja od izpostavljenosti pri človeku. Zaradi visoke meje varnosti te ugotovitve ne kažejo na relevantno tveganje za sposobnost razmnoževanja pri ljudeh. Pri doječih podganah se je sitagliptin v znatnih količinah izločal v mleko (razmerje mleko/plazma 4 : 1).

Metformin
Predklinični podatki za metformin na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete
povidon
mikrokristalna celuloza
manitol
natrijev lavrilsulfat
magnezijev stearat

Filmska obloga
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
smukec
propilenglikol
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

OPA/Al/PVC//Al pretisni omoti: 2 leti
PVC/PE/PVDC/PE/PVC//Al pretisni omoti: 3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

OPA/Al/PVC//Al pretisni omoti:
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

PVC/PE/PVDC/PE/PVC//Al pretisni omoti:
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 196, 200 filmsko obloženih tablet, v škatli.
Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al), koledarsko pakiranje: 14, 28, 56, 196 filmsko obloženih tablet, v škatli.
Pretisni omot (PVC/PE/PVDC/PE/PVC//Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 196, 200 filmsko obloženih tablet, v škatli.
Pretisni omot (PVC/PE/PVDC/PE/PVC//Al), koledarsko pakiranje: 14, 28, 56, 196 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02804/001-052

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 1. 4. 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 24. 11. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 10. 2025