

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Glerova 50 mg/850 mg film tableta  
Glerova 50 mg/1000 mg film tableta

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Glerova 50 mg/850 mg film tableta

Jedna tableta sadrži sitagliptin hidrohlorid monohidrat u količini od 50 mg sitagliptina i 850 mg metformin hidrohlorida.

#### Glerova 50 mg/1000 mg film tableta

Jedna tableta sadrži sitagliptin hidrohlorid monohidrat u količini od 50 mg sitagliptina i 1000 mg metformin hidrohlorida.

Za potpun spisak pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta (tableta).

#### Glerova 50 mg/850 mg film tableta

Ružičasta, bikonveksna tableta u obliku kapsule, ukošenog ruba, s utisnutim "M" na jednoj strani tablete i "SM5" na drugoj strani. Dimenzija: približno 20 mm X 10 mm.

#### Glerova 50 mg/850 mg film tableta

Tableta boje breskve do smeđe, u obliku kapsule, bikonveksna, zakošenih rubova, s utisnutim „M” na jednoj strani tablete i „SM7” na drugoj strani. Dimenzija: približno 21 mm X 10 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Kod odraslih pacijenata s dijabetesom mellitus tipa 2:

Glerova je indicirana kao dopuna dijeti i tjelovježbi za poboljšanje regulacije glikemije kod pacijenata kod kojih ista nije odgovarajuće regulisana primjenom najviše podnošljive doze samog metformina ili kod onih koji se već liječe kombinacijom sitagliptina i metformina.

Glerova je indicirana u kombinaciji sa sulfonilureom (tj. kao dio trojne kombinovane terapije) kao dopuna dijeti i tjelovježbi kod pacijenata koji nisu odgovarajuće regulisani primjenom najviše podnošljive doze metformina i sulfoniluree.

Glerova je indicirana kao dio trojne kombinovane terapije s agonistom receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama (engl. peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ ) (tj. tiazolidindionom) kao dopuna dijeti i tjelovježbi kod pacijenata koji nisu odgovarajuće regulisani primjenom najviše podnošljive doze metformina i agonista PPAR $\gamma$ .

Glerova je također indicirana kao dodatak inzulinu (tj. kao dio trojne kombinovane terapije), a kao dopuna dijeti i tjelovježbi, za poboljšanje regulacije glikemije kod pacijenata kod kojih stabilna doza inzulina i samog metformina ne omogućavaju odgovarajuću regulaciju glikemije.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

## Doziranje

Doza antihiperглиkemijske terapije lijekom Glerova mora biti individualizirana prema pacijentovom postojećem režimu, efikasnosti i podnošljivosti, ne prelazeći pritom najvišu preporučenu dnevnu dozu od 100 mg sitagliptina.

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega (GFR  $\geq$  90 ml/min)

### Za pacijente kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola pri najvišoj podnošljivoj dozi monoterapije metforminom

Za pacijente koji nisu odgovarajuće regulisani samo metforminom, uobičajena početna doza mora biti 50 mg sitagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) plus dosadašnja doza metformina.

### Za pacijente koji prelaze s istovremene primjene sitagliptina i metformina

Za pacijente koji prelaze s istovremene primjene sitagliptina i metformina liječenje lijekom Glerova mora započeti dosadašnjim dozama sitagliptina i metformina.

### Za pacijente kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola dvojnog kombinovanom terapijom najvišom podnošljivom dozom metformina i sulfoniluree

Doza mora biti 50 mg sitagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj dozi. Kad se Glerova primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilureom, možda će biti potrebno sniziti dozu sulfoniluree kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

### Za pacijente kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola dvojnog kombinovanom terapijom najvišom podnošljivom dozom metformina i agonista PPAR $\gamma$

Doza mora biti 50 mg sitagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj dozi.

### Za pacijente kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola dvojnog kombinovanom terapijom inzulinom i najvišom podnošljivom dozom metformina

Doza mora biti 50 mg sitagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj dozi. Kad se Glerova primjenjuje u kombinaciji s inzulinom, možda će biti potrebno sniziti dozu inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Za različite doze metformina, kombinacija sitagliptina i metformina također može biti dostupna u jačinama od 50 mg sitagliptina i 850 mg ili 1000 mg metformin hidrohlorida.

Svi pacijenti moraju se i dalje pridržavati preporučene dijete s odgovarajućom raspodjelom unosa ugljikohidrata tokom dana.

## Posebne populacije

### Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata s blagim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije [engl. glomerular filtration rate, GFR]  $\geq$  60 ml/min). GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. Kod pacijenata s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i kod starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, na primjer svakih 3 do 6 mjeseci.

Maksimalnu dnevnu dozu metformina treba po mogućnosti podijeliti u 2 do 3 dnevne doze. Faktore koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4) potrebno je provjeriti prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina kod pacijenata s GFR  $<$  60 ml/min.

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Glerova potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

GFR ml/min	Metformin	Sitagliptin
------------	-----------	-------------

60 - 89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Maksimalna dnevna doza je 100 mg
45 - 59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Maksimalna dnevna doza je 100 mg
30 - 44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Maksimalna dnevna doza je 50 mg
< 30	Metformin je kontraindiciran.	Maksimalna dnevna doza je 25 mg

#### Oštećenje funkcije jetre

Glerova se ne smije primjenjivati kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

#### Starije osobe

Budući da se metformin i sitagliptin izlučuju putem bubrega, s povećanjem životne dobi Glerova se treba primjenjivati uz oprez. Potrebno je pratiti funkciju bubrega radi sprječavanja laktacidoze povezane s metforminom, pogotovo kod starijih osoba (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Glerova se zbog nedovoljne efikasnosti ne smije primjenjivati kod djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2. Lijek Glerova nije se ispitivao kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 10 godina.

#### Način primjene

Oralna upotreba.

Glerova se mora uzimati dvaput na dan s hranom kako bi se smanjile gastrointestinalne nuspojave povezane s metforminom.

#### 4.3 Kontraindikacije

Sitagliptin/metformin je kontraindiciran kod pacijenata:

- preosjetljivih na aktivne supstance ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8);
- s bilo kojom vrstom akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza);
- s dijabetičkom pretkomom;
- s teškim zatajenjem bubrega (GFR < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4);
- s akutnim stanjima koja mogu uticati na funkciju bubrega kao što su:
  - o dehidracija, o teška infekcija, o šok, o intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava (vidjeti dio 4.4);
- s akutnom ili hroničnom bolešću koja može uzrokovati hipoksiju tkiva kao što su: o zatajenje srca ili disanja, o nedavni infarkt miokarda, o šok;
- s oštećenom funkcijom jetre;
- s akutnim trovanjem alkoholom, alkoholizmom; - koji doje.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

##### Općenito

Glerova se ne smije primjenjivati kod pacijenata s dijabetesom tipa 1 ili za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

##### Akutni pankreatitis

Primjena inhibitora DPP-4 povezuje se s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Pacijente treba informisati o karakterističnom simptomu akutnog pankreatitisa: perzistirajućoj jakoj boli u abdomenu. Nakon obustave sitagliptina opaženo je povlačenje pankreatitisa (sa ili bez potpunog liječenja), no prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragijskog pankreatitisa i/ili smrti. Posumnja li se na pankreatitis, mora se prekinuti primjena sitagliptina/metformina i drugih lijekova za koje se sumnja da bi ga mogli izazvati; potvrdi li se akutni pankreatitis, liječenje sitagliptinom/metforminom ne smije se ponovno započeti. Potreban je oprez kod pacijenata s pankreatitisom u anamnezi.

##### Laktacidoza

Laktacidoza, rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teško povraćanje, proljev, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

Kod pacijenata liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAID-ovi). Drugi faktori rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolisana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istovremena primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Pacijenti i/ili njegovatelji moraju biti informisani o riziku od laktacidoze. Karakteristike laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, pacijent treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć ljekara. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (< 7,35), povišene nivoe laktata u plazmi (> 5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

##### Pacijenti s potvrđenom ili suspektom mitohondrijskom bolešću

Kod pacijenata s potvrđenom mitohondrijskom bolešću kao što su sindrom mitohondrijske encefalopatije, laktacidoze i epizoda sličnih moždanom udaru (engl. Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes, MELAS) i šećerna bolest i gluhoća naslijeđeni od majke (engl. Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD), metformin se ne preporučuje zbog rizika od egzacerbacije laktacidoze i neuroloških komplikacija koje mogu dovesti do pogoršanja bolesti.

U slučaju znakova i simptoma koji upućuju na sindrom MELAS ili MIDD nakon uzimanja metformina, liječenje metforminom mora se odmah prekinuti i provesti hitna dijagnostička obrada.

##### Funkcija bubrega

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovno nakon toga, (vidjeti dio 4.2). Sitagliptin/metformin je kontraindiciran kod pacijenata s GFR < 30 ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega, (vidjeti dio 4.3).

##### Hipoglikemija

Pacijenti koji primaju sitagliptin/metformin u kombinaciji sa sulfonilureom ili s inzulinom mogu biti izloženi riziku od razvoja hipoglikemije. Stoga može biti neophodno sniziti dozu sulfonilureje ili inzulina.

##### Reakcije preosjetljivosti

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti kod pacijenata liječenih sitagliptinom. Te reakcije uključuju anafilaksiju, angioedem i ekfolijativna stanja kože, uključujući

Stevens-Johnsonov sindrom. Ove su reakcije nastupile unutar prva 3 mjeseca nakon početka liječenja sitagliptinom, a u nekim slučajevima prijavljene su nakon prve doze. Pri sumnji na reakciju preosjetljivosti treba prekinuti liječenje sitagliptinom/metforminom, procijeniti koji su drugi mogući uzroci te započeti liječenje dijabetesa drugim lijekovima (vidjeti dio 4.8).

#### Bulozni pemfigoid

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je bulozni pemfigoid kod pacijenata koji uzimaju inhibitore DPP-4, uključujući sitagliptin. Pri sumnji na bulozni pemfigoid treba prekinuti liječenje sitagliptinom/metforminom.

#### Hirurški zahvat

Primjena sitagliptina/metformina mora se prekinuti u vrijeme hirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od hirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

#### Primjena jodiranog kontrastnog sredstva koje sadrži jod

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu sitagliptina/metformina treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

#### Promjena u kliničkom statusu kod pacijenata s prethodno regulisanim dijabetesom tipa 2

Ako se razviju laboratorijski nalazi koji odstupaju od normalnih vrijednosti ili klinička bolest (posebno nejasna i loše definisana bolest) kod pacijenata s prethodno dobro regulisanim dijabetesom tipa 2 sitagliptinom/metforminom, treba odmah potražiti znakove ketoacidoze ili laktacidoze. Procjena treba uključivati određivanje elektrolita i ketona u serumu, glukoze u krvi te, ako je indicirano, nivoa pH krvi, laktata, piruvata i metformina. Ako se dogodi acidoza bilo kojeg oblika, mora se odmah prekinuti primjena lijeka i započeti s drugim odgovarajućim korektivnim mjerama.

#### Nedostatak vitamina B12

Metformin može smanjiti vrijednosti vitamina B12 u serumu. Rizik od nastanka niskih vrijednosti vitamina B12 se povećava sa povećanjem doze metformina, trajanjem liječenja i/ili kod pacijenata s faktorima rizika za koje je poznato da uzrokuju nedostatak vitamina B12. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B12 (kao kod anemije ili neuropatije), potrebno je pratiti vrijednosti vitamina B12 u serumu. Periodično praćenje vitamina B12 bi moglo biti potrebno kod pacijanata s faktorima rizika za nedostatak vitamina B12. Potrebno je nastaviti terapiju metforminom sve dok se podnosi i dok nije kontraindicirana i dok se pazi da se nedostatak vitamina B12 odgovarajuće koriguje, u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama.

#### Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremeno uzimanje višekratnih doza sitagliptina (50 mg dvaput na dan) i metformina (1000 mg dvaput na dan) kod pacijenata s dijabetesom tipa 2, nisu značajno uticali na farmakokinetiku sitagliptina ni metformina.

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja interakcija drugih lijekova sa sitagliptinom/metforminom; međutim, takva su ispitivanja provedena s aktivnim supstancama, sitagliptinom i metforminom, pojedinačno.

#### Istovremena primjena koja se ne preporučuje

##### Alkohol

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, naročito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

## Jodirana kontrastna sredstva

Primjenu sitagliptina/metformina treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

## Kombinacije koje treba primjenjivati s oprezom

Neki lijekovi mogu štetno uticati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAIDovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, naročito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Istovremena primjena lijekova koji ometaju zajedničke tubularne transportne sisteme u bubrežima koji sudjeluju u eliminaciji metformina putem bubrega (npr., inhibitori transportera organskih kationa-2 [engl. organic cationic transporter-2, OCT2] / transportera za ekstruziju više lijekova i toksina [engl. multidrug and toxin extrusion, MATE] kao što su ranolazin, vandetanib, dolutegravir i cimetidin) može povećati sistemsku izloženost metforminu i rizik od laktacidoze. Razmotrite koristi i rizike istovremene primjene. Kad se takvi lijekovi primjenjuju istovremeno, potrebno je razmotriti pažljivo praćenje glikemijske kontrole, prilagođavanje doze unutar preporučenog raspona doziranja i promjene u liječenju šećerne bolesti.

Glukokortikoidi (dati sistemskim i lokalnim putem), beta-2 agonisti i diuretici sami po sebi imaju hiperglikemijsku aktivnost. O tome treba informisati pacijenta i češće pratiti glukozu u krvi, a naročito na početku liječenja ovim lijekovima. Ako je potrebno, dozu antihiperglikemijskih lijekova treba prilagoditi tokom terapije s drugim lijekovima ili nakon prekida liječenja.

ACE-inhibitori mogu sniziti nivoe glukoze u krvi. Ako je potrebno, dozu antihiperglikemijskih lijekova treba prilagoditi tokom terapije drugim lijekovima ili nakon prekida liječenja.

## Efekti drugih lijekova na sitagliptin

In vitro i klinički podaci opisani niže ukazuju na nizak rizik od klinički značajnih interakcija nakon istovremene primjene s drugim lijekovima.

Istraživanja in vitro ukazuju na to da je za ograničeni metabolizam sitagliptina primarno odgovoran enzim CYP3A4, a pridonosi mu i CYP2C8. Kod pacijenata s normalnom funkcijom bubrega, metabolizam, uključujući onaj putem CYP3A4, ima tek manju ulogu u klirensu sitagliptina. Metabolizam može igrati značajniju ulogu u eliminaciji sitagliptina kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnoj fazi bubrežne bolesti. Stoga je moguće da potentni inhibitori CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromicin) mogu promijeniti farmakokinetiku sitagliptina kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnom fazom bubrežne bolesti. Efekti potentnih inhibitora CYP3A4 kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega nisu procijenjeni u kliničkom ispitivanju.

Istraživanja transporta in vitro pokazala su da je sitagliptin supstrat p-glikoproteina i organskog anionskog transportera-3 (OAT3). Probenecid je inhibirao transport sitagliptina in vitro posredovan OAT3, premda se rizik od klinički značajnih interakcija smatra malim. Nije ispitana istovremena primjena sitagliptina s inhibitorima OAT3 in vivo.

Ciklosporin: Provedeno je ispitivanje efekta ciklosporina, potentnog inhibitora p-glikoproteina, na farmakokinetiku sitagliptina. Pri istovremenoj primjeni jedne oralne doze sitagliptina od 100 mg i jedne oralne doze ciklosporina od 600 mg AUC sitagliptina povećao se za oko 29%, a  $C_{max}$  za oko 68%. Ove promjene u farmakokinetici sitagliptina ne smatraju se klinički značajnim. Bubrežni klirens sitagliptina nije značajno promijenjen. Stoga se ne očekuju značajne interakcije s drugim inhibitorima p-glikoproteina.

## Efekti sitagliptina na druge lijekove

Digoksin: Sitagliptin je imao malen efekat na koncentracije digoksina u plazmi. Nakon istovremene primjene digoksina u dozi od 0,25 mg i sitagliptina u dozi od 100 mg na dan u trajanju od 10 dana, AUC digoksina u plazmi porastao je u prosjeku za 11%, a  $C_{max}$  u plazmi za prosječno 18%. Ne

preporučuje se prilagođavanje doze digoksina. Ipak, pacijente s rizikom od toksičnosti digoksina treba pratiti kada se sitagliptin i digoksin primjenjuju istovremeno.

Podaci iz in vitro istraživanja ukazuju na to da sitagliptin ne inhibira niti inducira izoenzime CYP450. U kliničkim ispitivanjima sitagliptin nije značajno promijenio farmakokinetiku metformina, gliburida, simvastatina, roziglitazona, varfarina ili oralnih kontraceptiva, pružajući in vivo dokaz o niskoj sklonosti za uzrokovanje interakcija sa supstratima CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i organskog kationskog transportera (OCT). Sitagliptin može biti blagi inhibitor p-glikoproteina in vivo.

#### 4.6 Trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni sitagliptina kod trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost sitagliptina pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3).

Ograničena količina podataka ukazuje na to da primjena metformina kod trudnica nije povezana s povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija. Istraživanja na životinjama s metforminom nisu pokazala štetne efekte na trudnoću, razvoj embrija i fetusa, porod i postnatalni razvoj (vidjeti također dio 5.3).

Sitagliptin/metformin ne smije se primjenjivati tokom trudnoće. Ako pacijentica želi zatrudnjeti ili zatrudni, treba prekinuti liječenje i pacijenticu čim prije prebaciti na liječenje inzulinom.

##### Dojenje

Nisu provedena istraživanja kombinacije aktivnih supstanci ovog lijeka na životinjama u laktaciji. Istraživanja provedena s aktivnim supstancama zasebno pokazala su da se oboje, sitagliptin i metformin, izlučuju u mlijeko štakorica u laktaciji. Metformin se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Nije poznato izlučuje li se sitagliptin u majčino mlijeko. Stoga dojilje ne smiju uzimati sitagliptin/metformin (vidjeti dio 4.3).

##### Plodnost

Podaci iz istraživanja na životinjama ne pokazuju da liječenje sitagliptinom ima efekat na plodnost mužjaka ni ženki. Nema podataka za ljude.

#### 4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama

Sitagliptin/metformin ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama. Ipak, kod upravljanja vozilima ili rada na mašinama treba uzeti u obzir da su pri primjeni sitagliptina prijavljene omaglica i somnolencija.

Pacijente također treba upozoriti da postoji rizik od razvoja hipoglikemije kad se sitagliptin/metformin uzima u kombinaciji sa sulfonilureom ili s inzulinom.

#### 4.8 Neželjeni efekti

##### Sažetak sigurnosnog profila

Nisu provedena terapijska klinička ispitivanja sa sitagliptin/metformin tabletama, međutim, pokazana je bioekvivalencija sitagliptina/metformina i istovremene primjene kombinacije sitagliptina i metformina (vidjeti dio 5.2). Prijavljene su ozbiljne nuspojave uključujući pankreatitis i reakcije preosjetljivosti. Hipoglikemija je prijavljena u kombinaciji sa sulfonilurejom (13,8%) i inzulinom (10,9%).

##### Sitagliptin i metformin

###### Tabelarni spisak nuspojava

Nuspojave su u nastavku navedene prema MedDRA preferisanom pojmu i razvrstane po klasifikaciji organskih sistema i ukupnoj učestalosti (Tablica 1). Učestalost se definiše kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ),

često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Učestalost neželjenih efekata utvrđenih iz placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja samih sitagliptina i metformina i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Neželjeni efekat	Učestalost neželjenog efekta
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
trombocitopenija	rijetko
Poremećaji imunog sistema	

reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke odgovore <sup>*,†</sup>	nepoznata učestalost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
hipoglikemija <sup>†</sup>	često
snižene razine/nedostatak vitamina B12 <sup>†</sup>	često
Poremećaji nervnog sistema	
somnolencija	manje često
Poremećaji respiratornog sistema, prsišta i sredoprsta	
intersticijska bolest pluća <sup>*</sup>	nepoznata učestalost
Poremećaji probavnog sistema	
proljevanje	manje često
mučnina	često
flatulencija	često
konstipacija	manje često
bol u gornjem dijelu abdomena	manje često
povraćanje	često
akutni pankreatitis <sup>*,†,‡</sup>	nepoznata učestalost
hemoragijski i nekrotizirajući pankreatitis sa ili bez smrtnog ishoda <sup>*,†</sup>	nepoznata učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
pruritus <sup>*</sup>	manje često
angioedem <sup>*,†</sup>	nepoznata učestalost
osip <sup>*,†</sup>	nepoznata učestalost

urtikarija* †	nepoznata učestalost
kožni vaskulitis* †	nepoznata učestalost
eksfolijativna stanja kože uključujući StevensJohnsonov sindrom* †	nepoznata učestalost
bulozni pemfigoid*	nepoznata učestalost
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
artralgija*	nepoznata učestalost
mialgija*	nepoznata učestalost
bol u ekstremitetima*	nepoznata učestalost
bol u leđima*	nepoznata učestalost
artropatija*	nepoznata učestalost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	
poremećaj funkcije bubrega*	nepoznata učestalost
akutno zatajenje bubrega*	nepoznata učestalost

\*Nuspojave su utvrđene praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet. †

Vidjeti dio 4.4.

‡ Vidjeti odlomak „Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti TECOS“ u nastavku.

#### Opis odabranih nuspojava

Neke nuspojave su primijećene češće u ispitivanjima kombinovane primjene sitagliptina i metformina s drugim lijekovima za liječenje dijabetesa nego u ispitivanjima sitagliptina i metformina samih. To je uključivalo hipoglikemiju (učestalost vrlo česta sa sulfonilurejom ili inzulinom), konstipaciju (česta sa sulfonilurejom), periferni edem (česta s pioglitazonom) te glavobolju i suha usta (manje česta s inzulinom).

#### Sitagliptin

U monoterapijskim ispitivanjima sitagliptina u dozi od 100 mg jedanput na dan u odnosu na placebo, prijavljene nuspojave bile su: glavobolja, hipoglikemija, konstipacija i omaglica.

Nuspojave prijavljene kod najmanje 5% tih pacijenata, bez obzira jesu li povezane s primjenom lijeka ili ne, uključivale su infekciju gornjeg respiratornog trakta i nazofaringitis. Dodatno, prijavljeni su i osteoartritis te bol u ekstremitetima, uz kategoriju učestalosti manje često (učestalost kod pacijenata liječenih sitagliptinom bila je > 0,5% veća nego u kontrolnoj grupi).

#### Metformin

Gastrointestinalni simptomi bili su prijavljeni vrlo često u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja u promet metformina. Gastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja, proljeva, bolova u abdomenu i gubitka apetita najčešće se javljaju tokom početka terapije i u većini se slučajeva spontano sami povuku. Dodatne nuspojave povezane s metforminom uključuju metalni okus (često), laktacidozu, poremećaj funkcije jetre, hepatitis, urtikariju, eritem i svrbež (vrlo rijetko). Dugotrajno liječenje metforminom povezano je sa smanjenom apsorpcijom vitamina B12, što u vrlo rijetkim slučajevima može dovesti do klinički značajne deficijencije vitamina B12 (npr. megaloblastične anemije).

Kategorije učestalosti temelje se na podacima dostupnima iz Sažetka opisa karakteristika lijeka za metformin dostupan na tržištu Europske unije.

#### Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima sitagliptina/metformina kod pedijatrijskih pacijenata s dijabetesom mellitus tipa 2 u dobi od 10 do 17 godina profil nuspojava načelno je bio uporediv s onim opaženim kod odraslih.

Kod pedijatrijskih je pacijenata liječenje sitagliptinom bilo povezano s povećanim rizikom od hipoglikemije, neovisno o tome jesu li primali inzulin kao osnovnu terapiju ili ne.

#### Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti TECOS

Ispitivanje procjene kardiovaskularnog ishoda kod primjene sitagliptina (engl. Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin, TECOS) uključivalo je 7332 pacijenta liječena sitagliptinom u dozi od 100 mg na dan (ili 50 mg na dan ako je početni eGFR bio  $\geq 30$  i  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i 7339 pacijenata koji su primali placebo u populaciji pacijenata predviđenoj za liječenje. Obje su terapije bile dodatak standardnom liječenju usmjerenom na regionalne standardne vrijednosti HbA1c i faktore kardiovaskularnog (KV) rizika. Ukupna incidencija ozbiljnih nuspojava kod pacijenata liječenih sitagliptinom bila je slična onoj kod pacijenata koji su primali placebo.

U populaciji pacijenata predviđenoj za liječenje, incidencija teške hipoglikemije među pacijentima koji su na početku ispitivanja primjenjivali inzulin i/ili sulfonilureu iznosila je 2,7% kod pacijenata liječenih sitagliptinom te 2,5% kod onih koji su primali placebo; incidencija teške hipoglikemije među pacijentima koji nisu primjenjivali inzulin i/ili sulfonilureu na početku ispitivanja iznosila je 1,0% kod pacijenata liječenih sitagliptinom te 0,7% kod onih koji su primali placebo. Incidencija neovisno potvrđenih događaja pankreatitisa iznosila je 0,3% kod pacijenata liječenih sitagliptinom i 0,2% kod onih koji su primali placebo.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizika pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizika i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9 Predoziranje

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima zdravim ispitanicima davane su jednokratne doze do najviše 800 mg sitagliptina. U jednom ispitivanju pri dozi od 800 mg sitagliptina opaženo je minimalno produženje QTc-intervala koje se ne smatra klinički značajnim. Nema iskustava s dozama višim od 800 mg u kliničkim ispitivanjima. U ispitivanjima višekratnih doza faze I nisu primijećene o dozi ovisne klinički značajne nuspojave sitagliptina s dozama do najviše 600 mg na dan tokom najduže 10 dana i u dozi od 400 mg na dan tokom najduže 28 dana.

Predoziranje velikim dozama metformina (ili već postojeći rizik od razvoja laktacidoze) može dovesti do laktacidoze što je medicinski hitno stanje i mora se liječiti u bolnici. Najdjelotvornija metoda uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

U kliničkim je ispitivanjima hemodijalizom u trajanju od 3-4 sata uklonjeno oko 13,5% doze lijeka. Ako je to klinički opravdano, može se razmotriti produženje hemodijalize. Nije poznato može li se sitagliptin ukloniti peritonealnom dijalizom.

U slučaju predoziranja, treba primijeniti uobičajene potporne mjere, npr. ukloniti neapsorbovani materijal iz gastrointestinalnog trakta, uvesti kliničko praćenje (uključujući i EKG) i po potrebi započeti potpurnu terapiju.

#### 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

## 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Pripravci za liječenje šećerne bolesti, kombinacije oralnih lijekova za snižavanje glukoze u krvi, ATC klasifikacija: A10BD07

Glerova sadrži kombinaciju dva antihyperglikemijska lijeka s komplementarnim mehanizmima djelovanja koji poboljšavaju regulaciju glikemije kod pacijenata s dijabetesom tipa 2: sitagliptinfosfat, inhibitor dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), i metformin hidroklorid, lijek iz grupe bigvanida.

### Sitagliptin

#### Mehanizam djelovanja

Sitagliptinfosfat je potentan i vrlo selektivan oralni inhibitor enzima dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), namijenjen liječenju dijabetesa tipa 2. Inhibitori DPP-4 pripadaju grupi lijekova koji pojačavaju djelovanje inkretina. Inhibicijom DPP-4 enzima, sitagliptin povišuje nivoe dvaju poznatih aktivnih inkretinskih hormona, peptida-1 nalik glukagonu (engl. glucagon-like peptide-1, GLP-1) i inzulinotropnog polipeptida ovisnog o glukozu (engl. glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP). Inkretini su dio endogenog sistema koji sudjeluje u fiziološkoj regulaciji homeostaze glukoze. Kad su koncentracije glukoze u krvi normalne ili povišene, GLP-1 i GIP povećavaju sintezu inzulina i njegovo otpuštanje iz beta ćelija gušterače. GLP-1 snižava i lučenje glukagona iz alfa ćelija gušterače, što dovodi do smanjene proizvodnje glukoze u jetri. Kada su nivoi glukoze u krvi niski, otpuštanje inzulina nije pojačano i sekrecija glukagona nije suprimirana. Sitagliptin je potentan i visoko selektivan inhibitor enzima DPP-4 te pri terapijskim koncentracijama ne inhibira njemu vrlo srodne enzime DPP-8 ili DPP-9. Po svojoj kemijskoj strukturi i farmakološkom djelovanju, sitagliptin se razlikuje od analoga GLP-1, inzulina, sulfonilureja ili meglitinida, bigvanida, agonista receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama (PPAR $\gamma$ ), inhibitora alfa-glukozidaze i analoga amilina.

U dvodnevnom ispitivanju kod zdravih ispitanika, sitagliptin sam povišio je koncentraciju aktivnog GLP1 dok je metformin sam povišio koncentraciju i aktivnog i ukupnog GLP-1 do sličnog opsega. Istovremena primjena sitagliptina i metformina imala je dodani efekat na koncentracije aktivnog GLP-1. Sitagliptin je, ali ne i metformin, povišio koncentraciju aktivnog GIP-a.

#### Klinička efikasnost i sigurnost

Ukupno gledajući, sitagliptin je poboljšao regulaciju glikemije kod odraslih pacijenata s dijabetesom tipa 2 kada se uzimao kao monoterapija ili u kombinovanom liječenju.

U kliničkim je ispitivanjima sitagliptin, kao monoterapija, poboljšao regulaciju glikemije sa značajnim sniženjima hemoglobina A1c (HbA1c) te glukoze natašte i nakon obroka. Sniženje glukoze u plazmi natašte (engl. fasting plasma glucose, FPG) opaženo je pri prvoj vremenskoj tački mjerenja, tj. nakon 3 sedmice. Opažena incidencija hipoglikemije kod pacijenata liječenih sitagliptinom bila je slična onoj u grupi koja je primala placebo. Terapija sitagliptinom nije dovela do porasta tjelesne težine u odnosu na početnu. Opažena su poboljšanja zamjenskih markera funkcije beta ćelija, uključujući procjenu modela homeostaze beta (engl. Homeostasis Model Assessment- $\beta$ , HOMA- $\beta$ ), omjer proinzulina i inzulina te mjera odgovora beta ćelija na temelju testa podnošljivosti često uzorkovanih obroka.

#### Ispitivanja sitagliptina u kombinaciji s metforminom

U 24-sedmičnom placebom kontrolisanom kliničkom ispitivanju procjene efikasnosti i sigurnosti dodavanja sitagliptina u dozi od 100 mg jedanput na dan postojećem liječenju metforminom, sitagliptin je značajno poboljšao glikemijske parametre u poređenju s placebom. Promjena tjelesne težine u odnosu na početnu bila je slična kod pacijenata liječenih sitagliptinom i onih koji su primali placebo. U ovom ispitivanju prijavljena je slična incidencija hipoglikemije kod pacijenata liječenih sitagliptinom odnosno placebom.

U 24-sedmičnom placebom kontrolisanom faktorijalnom ispitivanju početne terapije, sitagliptin u dozi od 50 mg dvaput na dan u kombinaciji s metforminom (500 mg ili 1000 mg dvaput na dan) doveo je do značajnih poboljšanja glikemijskih parametara u poređenju s monoterapijom svakim od tih lijekova. Smanjenje tjelesne težine u grupi koja je uzimala kombinaciju sitagliptina i metformina bilo je slično onom opaženom u grupi koja je uzimala samo metformin ili placebo; kod pacijenata samo na sitagliptinu nije bilo promjene u odnosu na početne vrijednosti. Incidencija hipoglikemije bila je slična u svim liječenim grupama.

#### Ispitivanje sitagliptina u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom

U 24-sedmičnom placebo kontrolisanom ispitivanju cilj je bio ocijeniti efikasnost i sigurnost sitagliptina (100 mg jedanput na dan) kao dodatka liječenju glimepiridom (samom ili u kombinaciji s metforminom). Dodatak sitagliptina glimepiridu i metforminu značajno je poboljšao glikemijske parametre. Kod pacijenata liječenih sitagliptinom došlo je do blagog povećanja tjelesne težine (+1,1 kg) u poređenju s pacijentima koji su primali placebo.

#### Ispitivanje sitagliptina u kombinaciji s metforminom i agonistom PPAR $\gamma$

U 26-sedmičnom placebo kontrolisanom ispitivanju cilj je bio ocijeniti efikasnost i sigurnost sitagliptina (100 mg jedanput na dan) kao dodatka kombinaciji pioglitazona i metformina. Promjena tjelesne težine u odnosu na početnu bila je slična kod pacijenata liječenih sitagliptinom i onih koji su primali placebo. Incidencija hipoglikemije također je bila slična kod pacijenata liječenih sitagliptinom ili onih koji su primali placebo.

#### Ispitivanje sitagliptina u kombinaciji s metforminom i inzulinom

U 24-sedmičnom placebo kontrolisanom ispitivanju cilj je bio ocijeniti efikasnost i sigurnost sitagliptina (100 mg jedanput na dan) dodanog inzulinu (u stabilnoj dozi tokom najmanje 10 sedmica) sa ili bez metformina (najmanje 1500 mg). Kod pacijenata koji su uzimali predmiješani inzulin srednja vrijednost dnevne doze bila je 70,9 U/dan. Kod pacijenata koji su uzimali nemiješani inzulin (srednjedugog/dugog djelovanja) srednja vrijednost dnevne doze bila je 44,3 U/dan. Podaci za 73% pacijenata koji su uzimali i metformin prikazani su u Tablici 2. Dodatak sitagliptina inzulinu značajno je poboljšao glikemijske parametre. Niti u jednoj grupi nije bilo značajne promjene u tjelesnoj težini u odnosu na početne vrijednosti.

Tablica 2: Rezultati HbA1c u placebo kontrolisanim ispitivanjima kombinovane terapije sitagliptinom i metforminom\*

Ispitivanje	Srednja vrijednost početnog HbA1c (%)	Srednja vrijednost promjene u odnosu na početni HbA1c (%)	Srednja vrijednost promjene HbA1c (%) nakon korekcije u odnosu na placebo (95 % CI)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dotadašnjoj terapiji metforminom <sup>n</sup> (N=453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-0,8, -0,5)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dotadašnjoj terapiji kombinacijom glimepirid + metformin <sup>n</sup> (N=115)	8,3	-0,6 <sup>†</sup>	-0,9 <sup>†,‡</sup> (-1,1, -0,7)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dotadašnjoj terapiji kombinacijom pioglitazon + metformin <sup>¶</sup> (N=152)	8,8	-1,2 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-1,0, -0,5)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dotadašnjoj terapiji kombinacijom inzulin + metformin <sup>n</sup> (N=223)	8,7	-0,7 <sup>§</sup>	-0,5 <sup>§,‡</sup> (-0,7, -0,4)

početna terapija (dvaput na dan) <sup>n</sup> : sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 †	-1,6 †, ‡ (-1,8, -1,3)
početna terapija (dvaput na dan) <sup>n</sup> : sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9 †	-2,1 †, ‡ (-2,3, -1,8)

\* Populacija svih liječenih pacijenata (analiza po planiranom planu ispitivanja, engl. intention-to-treat analysis).

† Srednje vrijednosti najmanjih kvadratnih pogrešaka prilagođene prema dotadašnjoj antihiperглиkemijskoj terapiji i vrijednostima na početku liječenja.

‡ p < 0,001 u poređenju s placebom ili placebom + kombinovanim liječenjem.

n HbA1c(%) u 24. sedmici.

¶ HbA1c(%) u 26. sedmici.

§ Srednje vrijednosti najmanjih kvadratnih pogrešaka prilagođenih s obzirom na primjenu inzulina pri 1. posjeti (predmiješani naspram nemiješanog [srednjedugog ili dugog djelovanja]) inzulina i vrijednosti na početku liječenja.

U 52-sedmičnom ispitivanju u kojem se upoređivala efikasnost i sigurnost dodavanja sitagliptina 100 mg jednom dnevno ili glipizidom (sulfonilureom) kod pacijenata kod kojih glikemija nije odgovarajuće regulisana monoterapijom metforminom, sitagliptin i glipizid bili su slični u snižavanju HbA1c (srednja vrijednost sniženja od -0,7% u odnosu na početne vrijednosti u 52. sedmici, s tim da je početna vrijednost HbA1c u obje grupe bila približno 7,5%). Srednja vrijednost doze glipizida u uporednoj grupi bila je 10 mg na dan, s približno 40% pacijenata trebalo je dozu od ≤ 5 mg/dan tokom cijelog ispitivanja. Međutim, zbog nedovoljne je efikasnosti liječenje prekinulo više pacijenata u grupi na sitagliptinu nego u onoj na glipizidu. Pacijenti liječeni sitagliptinom imali su značajno smanjenje srednje vrijednosti tjelesne težine (-1,5 kg) u odnosu na početne vrijednosti, u poređenju s pacijentima na glipizidu koji su imali značajno povećanje tjelesne težine (+1,1 kg). U ovom se ispitivanju omjer proinzulina i inzulina, pokazatelj efikasnosti sinteze i otpuštanja inzulina, poboljšao sa sitagliptinom, a pogoršao pri liječenju glipizidom. Incidencija hipoglikemije u grupi na sitagliptinu (4,9%) bila je značajno niža od one u grupi na glipizidu (32,0%).

U 24-sedmičnom placebo kontrolisanom ispitivanju sa 660 uključenih pacijenata ispitivane su efikasnost sitagliptina u uštedi inzulina i sigurnost primjene sitagliptina (100 mg jedanput na dan) dodanog glargin inzulinu s metforminom (najmanje 1500 mg) ili bez njega tokom intenziviranja inzulinske terapije. Među pacijentima koji su uzimali metformin, početna vrijednost HbA1c bila je 8,70%, a početna doza inzulina 37 IU/dan. Pacijenti su dobili upute da titiraju dozu glargin inzulina u skladu s vrijednostima glukoze u krvi iz jagodice prsta natašte. Među pacijentima koji su uzimali metformin, u 24. sedmici, porast dnevne doze inzulina bio je 19 IU/dan kod pacijenata liječenih sitagliptinom, a 24 IU/dan kod pacijenata koji su primali placebo. Sniženje vrijednosti HbA1c kod pacijenata liječenih sitagliptinom, metforminom i inzulinom iznosilo je -1,35% u poređenju s -0,90% kod pacijenata koji su liječeni placebo, metforminom i inzulinom, što predstavlja razliku od -0,45% [95% CI: -0,62; -0,29]. Incidencija hipoglikemije bila je 24,9% kod pacijenata liječenih sitagliptinom, metforminom i inzulinom, a 37,8% kod pacijenata koji su liječeni placebo, metforminom i inzulinom. Ta je razlika nastala uglavnom zbog većeg postotka pacijenata u grupi koja je primala placebo koji su imali 3 ili više epizoda hipoglikemije (9,1 naspram 19,8%). Nije bilo razlike u incidenciji teške hipoglikemije.

### Metformin

#### Mehanizam djelovanja

Metformin je bigvanid s antihiperглиkemijskim efektom koji smanjuje i bazalnu i postprandijalnu glukozu u plazmi. Ne potiče lučenje inzulina te stoga ne dovodi do hipoglikemije.

Metformin može djelovati putem tri mehanizma:

- smanjujući proizvodnju glukoze u jetri time što inhibira glukoneogenezu i glikogenolizu - u mišićima, umjereno povećavajući osjetljivost na inzulin, čime se poboljšava pohrana i iskorištavanje glukoze u perifernim tkivima.
- odgađajući intestinalnu apsorpciju glukoze.

Metformin stimulira unutarćelijsku sintezu glikogena time što djeluje na glikogen sintazu. Metformin povećava transportni kapacitet pojedinih tipova membranskih transportera glukoze (GLUT-1 i GLUT-4).

#### Klinička efikasnost i sigurnost

Metformin ima korisne efekte na metabolizam lipida kod ljudi, neovisno od svog efekta na glikemiju. Kontrolisana srednjoročna i dugoročna klinička ispitivanja pokazala su da metformin pri terapijskim dozama snižava nivoe ukupnog i LDL holesterola i triglicerida.

U prospektivnom randomiziranom ispitivanju (UKPDS) utvrđeni su dugoročni korisni efekti intenzivne kontrole glukoze u krvi kod pacijenata s dijabetesom tipa 2. Analiza rezultata kod pacijenata s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom nakon neuspjeha same dijetete je pokazala:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje komplikacije povezane s dijabetesom u grupi liječenoj metforminom (29,8 događaja na 1000 pacijent-godina) naspram grupe koja je bila samo na dijeti (43,3 događaja na 1000 pacijent-godina),  $p = 0,0023$ , naspram objedinjenih podataka za grupe koje su uzimale samo sulfonilureu ili primjenjivale samo inzulin (40,1 događaja na 1000 pacijent-godina),  $p = 0,0034$
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od smrtnosti povezane s dijabetesom - metformin: 7,5 događaja na 1000 pacijent-godina; grupa samo na dijeti: 12,7 događaja na 1000 pacijent-godina,  $p = 0,017$
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: 13,5 događaja na 1000 pacijent-godina kod pacijenata na metforminu naspram 20,6 događaja na 1000 pacijent-godina za grupu samo na dijeti ( $p = 0,011$ ), naspram 18,9 događaja na 1000 pacijent-godina za objedinjene podatke monoterapijskih grupa na sulfonilurei ili samo na inzulinu ( $p = 0,021$ )
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda - metformin: 11 događaja na 1000 pacijent-godina, grupa samo na dijeti: 18 događaja na 1000 pacijent-godina ( $p = 0,01$ ).

Ispitivanje TECOS bilo je randomizirano ispitivanje provedeno kod 14 671 pacijenata, koji pripadaju populaciji pacijenata predviđenoj za liječenje, s vrijednostima HbA1c od  $\geq 6,5$  do  $8,0\%$  i potvrđenom KV bolesti te su primali sitagliptin (7332) u dozi od 100 mg na dan (ili 50 mg na dan ako je početni eGFR bio  $\geq 30$  i  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili placebo (7339) kao dodatak standardnom liječenju usmjerenom na regionalne standardne vrijednosti HbA1c i faktore KV rizika. U ispitivanje se nisu smjeli uključiti pacijenti kojima je eGFR bio  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ispitivana populacija uključivala je 2004 pacijenta u dobi od  $\geq 75$  godina te 3324 pacijenta s oštećenjem funkcije bubrega (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Tokom ispitivanja, ukupna procijenjena srednja vrijednost (SD) razlike u vrijednosti HbA1c između grupe liječene sitagliptinom i one koja je primala placebo iznosila je  $0,29\%$  (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27);  $p < 0,001$ .

Primarna kardiovaskularna mjera ishoda bila je sastavljena od prvog nastupa smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda, ili hospitalizacije zbog nestabilne angine. Sekundarne kardiovaskularne mjere ishoda uključivale su prvi nastup smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili nastup moždanog udara bez smrtnog ishoda; prva pojava pojedinih elemenata primarne mjere ishoda; smrt zbog bilo kojeg uzroka; te hospitalizaciju zbog kongestivnog zatajenja srca.

Nakon medijana praćenja od 3 godine, sitagliptin kao dodatak standardnom liječenju nije povećao rizik od značajnih štetnih kardiovaskularnih događaja niti rizik od hospitalizacije zbog zatajenja srca kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 u usporedbi sa standardnim liječenjem bez sitagliptina (Tablica 3).

Tablica 3: Stope objedinjenih kardiovaskularnih ishoda i ključnih sekundarnih ishoda

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Omjer hazarda (95 % CI)		p-vrijednost†
	N (%)	Stopa incidencije na 100 pacijentgodina*	N (%)	Stopa incidencije na 100 pacijentgodina*			
Analiza u populaciji pacijenata predviđenoj za liječenje							
Broj pacijenata	7332		7339				
Primarna objedinjena mjera ishoda (smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda ili hospitalizacija zbog nestabilne angine)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (1,08)	(0,89)	< 0,001
Sekundarna objedinjena mjera ishoda (smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar bez smrtnog ishoda)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (1,10)	(0,89)	< 0,001
Sekundarni ishod							
Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (1,19)	(0,89)	0,711
Svi slučajevi infarkta miokarda (sa smrtnim ishodom i bez njega)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (1,11)	(0,81)	0,487
Svi slučajevi moždanog udara (sa smrtnim ishodom i bez njega)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (1,19)	(0,79)	0,760
Hospitalizacija zbog nestabilne angine	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (1,16)	(0,70)	0,419
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (1,14)	(0,90)	0,875
Hospitalizacija zbog zatajenja srca‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (1,20)	(0,83)	0,983

\* Stopa incidencije na 100 pacijent-godina izračunava se kao  $100 \times$  (ukupan broj pacijenata koji imaju  $\geq 1$  događaja tokom primjenjivog perioda izloženosti po ukupnom broju pacijent-godina praćenja). † Na temelju Coxova modela stratificiranog prema regijama. Za objedinjene mjere ishoda, p-vrijednosti odgovaraju ispitivanju inferiornosti kojim se želi dokazati da je omjer hazarda manji od 1,3. Za sve ostale mjere ishoda, p-vrijednosti odgovaraju ispitivanju razlika u omjerima hazarda.

‡ Analiza hospitalizacije zbog zatajenja srca prilagođena je za zatajenje srca u anamnezi na početku ispitivanja.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži kombinaciju sitagliptina/metformin hidroklorida u svim podgrupama pedijatrijske populacije za dijabetes mellitus tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Sigurnost i efikasnost dodavanja sitagliptina kod pedijatrijskih pacijenata u dobi od 10 do 17 godina s dijabetesom tipa 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije uz metformin, u kombinaciji s inzulinom

ili bez njega, ocjenjivale su se u dvama ispitivanjima u trajanju od 54 sedmice. Dodavanje sitagliptina (koji se primjenjivao u kombinaciji sitagliptin + metformin ili sitagliptin + metformin s produženim oslobađanjem) upoređivalo se s dodavanjem placeba metforminu ili metforminu s produženim oslobađanjem.

Iako je analizom objedinjenih podataka iz tih dvaju ispitivanja dokazano da je kombinacija sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin s produženim oslobađanjem bila superiorna metforminu s obzirom na sniženje vrijednosti HbA1c u 20. sedmici, rezultati iz pojedinačnih ispitivanja bili su nedosljedni. Osim toga, veća efikasnost sitagliptina + metformina / sitagliptina + metformina s produženim oslobađanjem u odnosu na metformin nije opažena u 54. sedmici. Stoga se lijek Glerova zbog nedostatne efikasnosti ne smije primjenjivati kod pedijatrijskih pacijenata u dobi od 10 do 17 godina (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

### Sitagliptin/metformin

Ispitivanje bioekvivalencije kod zdravih ispitanika pokazalo je da su sitagliptin/metformin kombinovane tablete bioekvivalentne istovremenoj primjeni pojedinačnih tableta sitagliptin fosfata i metformin hidroklorida.

Izjave u nastavku odražavaju farmakokinetičke karakteristike pojedinih aktivnih supstanci u lijeku Glerova.

### Sitagliptin

#### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene doze od 100 mg kod zdravih ispitanika, sitagliptin se brzo apsorbira, a vršne koncentracije u plazmi (medijan  $T_{max}$ ) nastupaju 1 do 4 sata nakon doze; srednji AUC sitagliptina u plazmi bio je  $8,52 \mu M \cdot h$ , a  $C_{max}$  950 nM. Apsolutna bioraspoloživost sitagliptina je približno 87%. Budući da istovremeno uzimanje sitagliptina s punomasnim obrokom nema efekat na farmakokinetiku, sitagliptin se može uzimati s hranom ili bez nje.

AUC sitagliptina u plazmi povećava se proporcionalno dozi. Proporcionalnost dozi nije utvrđena za  $C_{max}$  i  $C_{24h}$  (povećanje  $C_{max}$  je bilo veće, a  $C_{24h}$  manje od povećanja proporcionalnog dozi).

#### Distribucija

Srednji volumen distribucije sitagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nakon jednokratne intravenske primjene doze od 100 mg kod zdravih ispitanika je približno 198 litara. Udio sitagliptina reverzibilno vezanog za proteine u plazmi je nizak (38%).

#### Biotransformacija

Sitagliptin se primarno eliminira neizmijenjen mokraćom, a tek manji dio se metabolizira. Približno se 79% sitagliptina u neizmijenjenom obliku izluči mokraćom.

Nakon peroralne primjene doze [ $^{14}C$ ]sitagliptina približno 16% radioaktivnosti izlučilo se u obliku metabolita sitagliptina. Otkriveno je šest metabolita u tragovima i ne očekuje se da oni pridonose inhibicijskoj aktivnosti sitagliptina u plazmi na DPP-4. Istraživanja in vitro ukazuju na to da je za ograničeni metabolizam sitagliptina primarno odgovoran enzim CYP3A4, uz doprinos CYP2C8.

In vitro podaci pokazali su da sitagliptin nije inhibitor CYP izoenzima CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ili 2B6 te da nije induktor CYP3A4 i CYP1A2.

#### Eliminacija

Nakon peroralne primjene doze [ $^{14}C$ ]sitagliptina zdravim ispitanicima, približno 100% primijenjene radioaktivnosti eliminiralo se stolicom (13%) ili mokraćom (87%) unutar jedne sedmice doziranja. Prividni terminalni  $t_{1/2}$  sitagliptina nakon peroralne doze od 100 mg bio je oko 12,4 sata. Sitagliptin se minimalno akumulira nakon višekratnih doza. Bubrežni klirens sitagliptina bio je približno 350 ml/min.

Eliminacija sitagliptina se primarno odvija putem izlučivanja bubrezima i uključuje aktivnu tubularnu sekreciju. Sitagliptin je supstrat humanog organskog anionskog transportera-3 (hOAT-3) koji bi mogao

biti uključen u eliminaciju sitagliptina bubrežima. Nije utvrđen klinički značaj hOAT-3 u transportu sitagliptina. Sitagliptin je također supstrat p-glikoproteina koji bi također mogao biti uključen u posredovanje eliminacije sitagliptina bubrežima. Međutim, ciklosporin, inhibitor p-glikoproteina, nije smanjio bubrežni klirens sitagliptina. Sitagliptin nije supstrat transportera OCT2, OAT1 ili PEPT1/2. In vitro, sitagliptin ne inhibira transport posredovan OAT3 (IC<sub>50</sub>=160 μM) ili p-glikoproteinom (do 250 μM) pri terapijski značajnim koncentracijama u plazmi. U kliničkom ispitivanju sitagliptin je imao malen efekat na koncentracije digoksina u plazmi, što ukazuje da bi sitagliptin mogao biti blagi inhibitor p-glikoproteina.

#### Specifičnosti kod pacijenata

Farmakokinetika sitagliptina u principu je bila slična kod zdravih osoba i kod pacijenata s dijabetesom tipa 2.

#### Oštećenje funkcije bubrega

U provedenom otvorenom ispitivanju primjene jedne doze lijeka utvrđivala se farmakokinetika snižene doze sitagliptina (50 mg) kod pacijenata s različitim stepenima hroničnog oštećenja funkcije bubrega u poređenju sa zdravim kontrolnim ispitanicima. U ispitivanje su uključeni pacijenti s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, kao i pacijenti sa završnom fazom bubrežne bolesti na hemodijalizi. Osim toga, pomoću populacijskih farmakokinetičkih analiza procijenjeni su efekti oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku sitagliptina kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući završnu fazu bubrežne bolesti).

U poređenju sa zdravim kontrolnim ispitanicima, kod pacijenata s blagim oštećenjem funkcije bubrega (GFR od  $\geq 60$  do  $< 90$  ml/min) i pacijenata s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min) AUC sitagliptina u plazmi je bio povišen 1,2 puta odnosno 1,6 puta.

Budući da povećanja ovog reda nisu klinički relevantna, kod ovih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze.

AUC sitagliptina u plazmi bio je povišen približno 2 puta kod pacijenata s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR  $\geq 30$  do  $< 45$  ml/min) i približno 4 puta kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR  $< 30$  ml/min), uključujući pacijente sa završnom fazom bubrežne bolesti na hemodijalizi. Sitagliptin se umjereno uklanja hemodijalizom (13,5% nakon dijalize u trajanju 3-4 sata započete 4 sata nakon doze lijeka).

#### Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze sitagliptina za pacijente s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat  $\leq 9$ ). Nema kliničkog iskustva kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat  $> 9$ ). Međutim, budući da se sitagliptin primarno eliminira bubrežima, ne očekuje se da će teško oštećenje funkcije jetre uticati na farmakokinetiku sitagliptina.

#### Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze s obzirom na dob. Prema analizi podataka populacijske farmakokinetike faze I i II, dob nije imala klinički značajan uticaj na farmakokinetiku sitagliptina. Stariji ispitanici (65 do 80 godina) imali su približno 19% više koncentracije sitagliptina u plazmi u poređenju s mlađim ispitanicima.

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika sitagliptina (nakon jedne doze od 50 mg, 100 mg ili 200 mg) ispitivala se kod pedijatrijskih pacijenata (u dobi od 10 do 17 godina) s dijabetesom tipa 2. U toj je populaciji AUC sitagliptina u plazmi prilagođen za dozu bio približno 18% niži nego kod odraslih pacijenata s dijabetesom tipa 2 nakon primjene doze od 100 mg. Nisu provedena ispitivanja sitagliptina kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 10 godina.

#### Ostale specifičnosti pacijenata

Nije potrebno prilagođavanje doze s obzirom na spol, rasu ili indeks tjelesne mase (ITM). Prema kompozitnoj analizi farmakokinetičkih podataka iz faze I kao i podataka o populacijskoj farmakokinetici faze I i II, ove karakteristike nemaju klinički značajanog efekta na farmakokinetiku sitagliptina.

## Metformin

### Apsorpcija

Nakon peroralne doze metformina,  $T_{max}$  se postiže u 2,5 h. Apsolutna bioraspoloživost tablete metformina u dozi od 500 mg kod zdravih ispitanika bila je približno 50 - 60%. Neapsorbirana frakcija otkrivena u stolici nakon peroralne doze je bila 20 - 30%.

Nakon peroralne primjene apsorpcija metformina je nepotpuna i odvija se do zasićenja. Pretpostavlja se da farmakokinetika apsorpcije metformina nije linearna. Pri uobičajenim dozama i shemama doziranja metformina koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 24 - 48 sati i općenito su manje od 1 µg/ml. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima najvišeg nivoa metformina u plazmi ( $C_{max}$ ) nisu prelazile 5 µg/ml, čak i pri najvišim dozama.

Hrana smanjuje i neznatno odgađa apsorpciju metformina. Nakon primjene doze od 850 mg opaženi su 40% niža vršna koncentracija u plazmi, smanjenje AUC-a za 25% te produženje vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi za 35 min. Nije poznat klinički značaj ovog smanjenja.

### Distribucija

Vežanje na proteine plazme je zanemarivo. Metformin se raspodjeljuje u eritrocite. Vršna koncentracija u krvi niža je nego u plazmi, a postiže se gotovo u isto vrijeme. Eritrociti su vrlo vjerovatno sekundarni odjeljak distribucije. Srednja vrijednost volumena distribucije ( $V_d$ ) kreće se između 63 - 276 l.

### Biotransformacija

Metformin se izlučuje nepromijenjen u mokraći. Nisu pronađeni metaboliti u ljudi.

### Eliminacija

Bubrežni klirens metformina je > 400 ml/min, što upućuje da se metformin uklanja glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon peroralne doze prividno poluvrijeme eliminacije je približno 6,5 sati. Ako je bubrežna funkcija oštećena, bubrežni klirens se smanjuje razmjerno smanjenju klirensa kreatinina i stoga se poluvrijeme eliminacije produžuje što dovodi do povećanih nivoa metformina u plazmi.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena istraživanja sitagliptina/metformina na životinjama.

U istraživanjima na psima u trajanju od 16 sedmica nije opažena dodatna toksičnost kombinacije metformina i sitagliptina u odnosu na primjenu samog metformina. U ovim je istraživanjima nivo izloženosti sitagliptinu pri kojoj nisu opaženi efekti (engl. no observed effect level, NOEL) bila približno 6 puta veća od izloženosti kod ljudi, a NOEL nivo izloženosti metforminu približno 2,5 puta veća od izloženosti u ljudi.

Sljedeći se podaci odnose na rezultate ispitivanja sitagliptina ili metformina pojedinačno.

### Sitagliptin

Toksično djelovanje na bubrege i jetru opaženo je kod glodavaca pri 58 puta većoj sistemskoj izloženosti lijeku od nivoa izloženosti kod ljudi, dok je nivo bez efekta utvrđen pri 19 puta većoj od izloženosti kod ljudi. Kod štakora su opažene abnormalnosti na sjekutićima pri nivoima izloženosti 67 puta većim od nivoa kliničke izloženosti; u 14-sedmičnom istraživanju na štakorima utvrđeno je da nivo bez efekta, s obzirom na ovaj nalaz, predstavlja izloženost 58 puta viši od nivoa kliničke izloženosti. Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude. Prolazni fizički znakovi povezani s liječenjem, od kojih neki upućuju na neurotoksičnost, poput disanja otvorenih usta, salivacije, povraćanja bijele pjene, ataksije, drhtanja, smanjene aktivnosti i/ili pogrbljenog držanja tijela opaženi su kod pasa pri nivoima izloženosti otprilike 23 puta većim od nivoa kliničke izloženosti. Histološki je, osim toga, opažena neznatna ili vrlo mala degeneracija skeletnih mišića pri dozama koje su dovele do nivoa sistemske izloženosti oko 23 puta veće od nivoa izloženosti kod ljudi. Nivo bez efekta za ove nalaze bio je pri nivou izloženosti 6 puta većem od nivoa kliničke izloženosti.

Sitagliptin se u pretkliničkim istraživanjima nije pokazao genotoksičnim. Sitagliptin nije bio karcinogen kod miševa. Kod štakora je bila povećana incidencija adenoma i karcinoma jetre pri nivoima sistemske izloženosti 58 puta većem od nivoa izloženosti kod ljudi. Budući da je utvrđena korelacija između

hepatotoksičnosti lijeka i nastanka neoplazija u jetri štakora, pri tako visokoj dozi vjerovatno je povećana incidencija tumora jetre posljedica hroničnog toksičnog djelovanja na jetru. Budući da su sigurnosne granice visoke (19 puta više od nivoa bez efekta), ove se neoplastičke promjene ne smatraju značajnim za situaciju kod ljudi.

Kod mužjaka i ženke štakora kojima je sitagliptin dan prije i tokom parenja nisu primijećeni efekti na plodnost povezani s primjenom lijeka.

Sitagliptin nije pokazao štetne efekte u istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja provedenom na štakorima.

Istraživanja reproduktivne toksičnosti ukazala su na neznatno veću incidenciju prenatalnih malformacija rebara povezanih s liječenjem (nedostatak, nerazvijenost i valovita rebra) u mladunčadi štakora pri nivoima sistemske izloženosti 29 puta veće od nivoa izloženosti kod ljudi. Toksičnost za majku viđena je kod ženki kunića pri nivoima izloženosti 29 puta većim od nivoa izloženosti kod ljudi. Budući da je granica sigurnosti visoka, ovi nalazi ne upućuju na to da postoji značajan rizik za reprodukciju kod ljudi. Sitagliptin se u znatnim količinama izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji (omjer mlijeko/plazma: 4:1).

#### Metformin

Preklinički podaci o metforminu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Spisak pomoćnih supstanci

#### Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična sicilij  
dioksid, koloidni, bezvodni  
karmeloza natrij, umrežena  
natrij lauril sulfat povidon  
natrij stearil fumarat

#### Film ovojnica

Glerova 50 mg/850 mg film  
tableta poli(vinilni alkohol)  
makrogol  
talk  
titanij dioksid (E171) željezo  
oksid, crveni (E172)  
željezo oksid, žuti (E172)

Glerova 50 mg/1000 mg film tableta  
poli(vinilni alkohol)  
makrogol  
talk  
titanij dioksid (E171) željezo  
oksid, crveni (E172)  
željezo oksid, crni (E172)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

Glerova film tablete dostupne su u pakovanju od 56 film tableta (4 PVC/PE/PVdC - Al blistera sa po 14 tableta), u kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanje lijeka u promet) I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet Viatrix  
BH d.o.o.  
Kolodvorska 12/3, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Proizvođač (administrativno sjedište)  
BGP Products Operations GmbH,  
Turmstrasse 24, 6312 Steinhausen, Švicarska

Proizvođač:  
McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin Unit  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irska

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, Komárom, H-2900, Mađarska

Medis International a.s.  
Prumyslova 961/16, Bolatice, 747 23, Češka

Mylan Germany GmbH  
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hohe, Bad Homburg, 61352, Njemačka

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Glerova 50 mg/850 mg film tableta: 04-07.3-1-12253/24 od 02.09.2025. godine  
Glerova 50 mg/1000 mg film tableta: 04-07.3-1-12254/24 od 02.09.2025. godine