

Sažetak karakteristika lijeka

1. NAZIV LIJEKA

SITABEL MET
50 mg/850 mg
50 mg/1000 mg
filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sitabel Met 50 mg/850 mg: jedna tableta sadrži 50 mg sitagliptina u obliku sitagliptinhlorid monohidrata i 850 mg metforminhlorida.

Sitabel Met 50 mg/1000 mg: jedna tableta sadrži 50 mg sitagliptina u obliku sitagliptinhlorid monohidrata i 1000 mg metforminhlorida.

Za popis svih pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Sitabel Met 50 mg/850 mg: Ružičasta filmom obložena tableta sa urezom na jednoj strani.

Sitabel Met 50 mg/1000 mg: Crveno smeđa filmom obložena tableta sa urezom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kod odraslih pacijenata s dijabetesom mellitus tipa 2:

SITABEL MET je indiciran kao dopuna dijeti i tjelesnoj vježbi za poboljšanje kontrole 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.

SITABEL MET je indiciran u kombinaciji sa sulfonilureom (tj. kao dio trojne kombinovane terapije) kao dopuna dijeti i tjelesnoj vježbi kod pacijenata koji nisu adekvatno kontrolisani primjenom najviše podnošljive doze metformina i sulfoniluree.

SITABEL MET je indiciran kao dio trojne kombinovane terapije sa agonistom gama receptora, aktiviranim peroksizomskim proliferatorom (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*, PPAR γ) (tj. tiazolidindionom) kao dopuna dijeti i tjelesnoj vježbi kod pacijenata koji nisu adekvatno kontrolisani primjenom najviše podnošljive doze metformina i PPAR γ agonista.

SITABEL MET je također indiciran kao dodatak inzulinu (tj. kao dio trojne kombinovane terapije), a kao dopuna dijeti i tjelesnoj vježbi, za poboljšanje kontrole glikemije kod pacijenata kod kojih primjena stabilne doza inzulina i samog metformina ne omogućavaju adekvatnu kontrolu glikemije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu antihyperglikemijske terapije sa lijekom SITABEL MET treba prilagoditi svakom pacijentu prema postojećem režimu, efikasnosti i podnošljivosti, ne prelazeći pritom najvišu preporučenu dnevnu dozu sitagliptina od 100 mg.

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

Za pacijente kod kojih glikemija nije adekvatno kontrolisana monoterapijom najvišom podnošljivom dozom metformina

Kod pacijenata koji nisu adekvatno kontrolisani 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 se prebacuju sa istovremene primjene sitagliptina i metformina

Za pacijente koji se prebacuju sa istovremene primjene sitagliptina i metformina, liječenje lijekom SITABEL MET mora započeti dosadašnjim dozama sitagliptina i metformina.

Za pacijente kod kojih glikemija nije adekvatno kontrolisana dvojnomo kombinovanom terapijom sa 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. Kada se SITABEL MET primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilureom, možda će biti potrebno snižavanje doze sulfoniluree kako bi se smanjio rizik od pojave hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Za pacijente kod kojih glikemija nije adekvatno kontrolisana dvojnomo kombinovanom terapijom sa najvišom podnošljivom dozom metformina i PPARy agonista

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

Za pacijente kod kojih glikemija nije adekvatno kontrolisana dvojnomo kombinovanom terapijom sa 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. Kada se SITABEL MET primjenjuje u kombinaciji s inzulinom, možda će biti potrebno snižavanje doze inzulina kako bi se smanjio rizik od pojave hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Za različite doze metformina, SITABEL MET je dostupan u jačinama od 50 mg sitagliptina i 850 mg metforminhlorida ili 1000 mg metforminhlorida.

Svi pacijenti se moraju i dalje pridržavati preporučene dijeta sa 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] ≥ 60 ml/min). GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i kod starijih osoba funkciju bubrega bi trebalo češće procjenjivati, npr. svakih 3-6 mjeseci.

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

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

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

Oštećenje funkcije jetre

SITABEL MET 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 SITABEL MET treba primjenjivati uz oprez. Potrebno je pratiti funkciju bubrega radi sprečavanja laktacidoze povezane s metforminom, pogotovo kod starijih osoba (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

SITABEL MET se zbog nedostatne djelotvornosti ne smije primjenjivati kod djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina. Trenutno dostupni podaci su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2. SITABEL MET se nije ispitivao kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 10 godina.

Način primjene

SITABEL MET se mora uzimati dvaput na dan s hranom kako bi se smanjile gastrointestinalne neželjene reakcije povezane s metforminom.

4.3 Kontraindikacije

SITABEL MET je kontraindiciran kod pacijenata:

- preosjetljivih na aktivne supstance ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.4 i 4.8);
- sa bilo kojom vrstom akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza);
- sa dijabetičkom pretkomom;
- sa teškim zatajenjem bubrega (GFR < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4);
- sa akutnim stanjima koja mogu uticati na funkciju bubrega kao što su:
 - dehidracija,
 - teška infekcija,
 - šok,
 - intravaskularna primjena kontrastnog sredstva koje sadrži jod (vidjeti dio 4.4);
- sa akutnom ili hroničnom bolešću koja može izazvati hipoksiju tkiva kao što su:
 - zatajenje srca ili pluća,
 - nedavni infarkt miokarda,
 - šok;
- sa oštećenjem funkcije jetre;
- sa akutnim trovanjem alkoholom, alkoholizmom;
- koji doje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Općenito

SITABEL MET se ne smije primjenjivati kod pacijenata s dijabetesom tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Akutni pankreatitis

Primjena inhibitora DPP-4 se povezuje sa rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Stoga bolesnici treba da budu upoznati s karakterističnim simptomom akutnog pankreatitisa: uporna i jaka bol u stomaku. Opaženo je povlačenje pankreatitisa nakon prekida uzimanja sitagliptina (sa ili bez pomoćnog liječenja), ali su prijavljeni vrlo rijetki slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragičnog pankreatitisa i/ili smrti. Ukoliko se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti s primjenom lijeka SITABEL MET kao i drugih lijekova na koje se sumnja da bi ga mogli izazvati; ukoliko se akutni pankreatitis potvrdi, liječenje lijekom SITABEL MET se ne smije ponovo započeti. Potreban je oprez u liječenju pacijenata sa 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 ili proljev, groznica ili smanjen unos tečnosti), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina, te je preporučeno obratiti se zdravstvenom radniku. Kod pacijenata liječenih metforminom potreban je oprez kada se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi faktori rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neadekvatno 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 bi trebali biti informisani o riziku od laktacidoze. Karakteristike laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija praćena komom. U slučaju sumnje na simptome, pacijent treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti ljekarsku pomoć. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35), povišen nivo laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Funkcija bubrega

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovno nakon toga (vidjeti dio 4.2). SITABEL MET je kontraindiciran kod pacijenata sa GFR<30 ml/min, a primjenu ovog lijeka je potrebno privremeno prekinuti ukoliko su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega (vidjeti dio 4.3).

Hipoglikemija

Pacijenti koji SITABEL MET primaju u kombinaciji sa sulfonilureom ili sa inzulinom mogu biti izloženi riziku od pojave hipoglikemije. Stoga može biti neophodno snižavanje doze sulfonilureje ili inzulina.

Reakcije preosjetljivosti

Nakon stavljanja lijeka u promet su prijavljene ozbiljne reakcije preosjetljivosti kod pacijenata liječenih sitagliptinom. Te reakcije uključuju anafilaksiju, angioedem i ekfolijativna stanja kože, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom. Ove reakcije su nastupile unutar prva tri mjeseca nakon početka liječenja sitagliptinom, a u nekim slučajevima prijavljene su nakon prve doze. Kod sumnje na reakciju preosjetljivosti treba prekinuti liječenje lijekom SITABEL MET, 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. Ukoliko postoji sumnja na bulozni pemfigoid, treba prekinuti liječenje lijekom SITABEL MET.

Hirurški zahvat

Liječenje lijekom SITABEL MET se mora prekinuti za vrijeme hirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. Liječenje se može ponovo započeti tek nakon što prođe 48 sati od zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane, i pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovo procijenjena i da je utvrđeno da je stabilna.

Primjena kontrastnog sredstva koje sadrži jod

Intravaskularna primjena kontrastnog sredstva koje sadrži jod može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu lijeka SITABEL MET treba prekinuti prije ili za vrijeme snimanja i sa njegovom primjenom se smije ponovo započeti najmanje 48 sati poslije, pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovo procijenjena i da je utvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Promjena u kliničkom statusu pacijenata s prethodno regulisanim dijabetesom tipa 2

Ako se pojave 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 lijekom SITABEL MET, treba odmah potražiti znakove ketoacidoze ili laktacidoze. Procjena treba uključivati određivanje elektrolita i ketona u serumu, glukoze u krvi te, ako je indicirano, nivo 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.

Natrij

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 s lijekom SITABEL MET. Međutim, takva ispitivanja provedena su s aktivnim supstancama, sitagliptinom i metforminom, pojedinačno.

Istovremena primjena koja se ne preporučuje

Alkohol

Trovanje alkoholom je povezano sa povećanim rizikom od laktacidoze, posebno u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Kontrastna sredstva koja sadrže jod

Liječenje lijekom SITABEL MET se mora prekinuti prije ili za vrijeme snimanja, a liječenje se može nastaviti najmanje 48 sati nakon pretrage pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovo procijenjena i da je utvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Kombinacije kod kojih je potreban oprez u primjeni

Neki lijekovi mogu štetno uticati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAID-ovi, 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 učestvuju 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. Kada se takvi lijekovi primjenjuju istovremeno, potrebno je razmotriti pažljivo praćenje glikemijske kontrole, prilagođavanje doze unutar preporučenog okvira doziranja i promjene u liječenju dijabetesa.

Glukokortikoidi (dati sistemskim i lokalnim putem), beta-2 agonisti i diuretici sami po sebi imaju hiperglikemijsku aktivnost. O tome treba obavijestiti pacijenata i češće pratiti glukozu u krvi, a naročito na početku liječenja ovim lijekovima. Ako je potrebno, dozu antihiperglikemijskih lijekova treba prilagoditi tokom terapije 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* su pokazala 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 se povećao 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 mali 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 deset dana, AUC digoksina u plazmi je porastao 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 nadzirati 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 su pokazala reproduktivnu toksičnost sitagliptina primijenjenog u 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).

SITABEL MET se ne smije uzimati tokom trudnoće. Ako pacijentica želi zatrudnjeti ili zatrudni, treba prekinuti liječenje i pacijenticu čim prije treba 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 ženki štakora u laktaciji. Metformin se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Nije poznato da li se sitagliptin izlučuje u majčino mlijeko. Stoga dojilje ne smiju uzimati SITABEL MET (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

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

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama

SITABEL MET ne utiče ili ima zanemariv uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama. Ipak, prilikom upravljanja motornim vozilom ili rada na mašini treba uzeti u obzir da su prilikom primjene sitagliptina prijavljene omaglica i somnolencija.

Pored toga, kada se SITABEL MET uzima u kombinaciji sa sulfonilureom ili inzulinom, pacijente treba upozoriti da postoji rizik od pojave hipoglikemije.

4.8 Neželjeni efekti

Sažetak sigurnosnog profila

Nisu provedena terapijska klinička ispitivanja s SITABEL MET tabletama, međutim, pokazana je bioekvivalencija lijeka SITABEL MET i istovremene primjene kombinacije sitagliptina i metformina (vidjeti dio 5.2). Prijavljene su ozbiljne neželjene reakcije, uključujući pankreatitis i reakcije preosjetljivosti. Hipoglikemija je prijavljena u kombinaciji sa sulfonilureom (13,8%) i inzulinom (10,9%).

Sitagliptin i metformin

Tabelarni prikaz neželjenih efekata

Neželjene reakcije navedene u nastavku su razvrstane prema MedDRA preferiranom pojmu i po klasifikaciji organskih sistema i ukupnoj učestalosti pojavljivanja (Tabela 1). Učestalost pojavljivanja definisana je 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).

Tabela 1: Učestalost neželjenih efekata iz placebom kontrolisanih kliničkih ispitivanja monoterapije sitagliptinom i metforminom i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojava	Učestalost nuspojave
Poremećaj krvi i limfnog sistema	
trombocitopenija	rijetko
Poremećaj imunološkog sistema	
reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke odgovore ^{††}	nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	
hipoglikemija [†]	često
Poremećaji nervnog sistema	
somnolencija	manje često
Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i medijastinuma	
intersticijska bolest pluća [*]	nepoznato
Poremećaji probavnog sistema	
proljevi	manje često
mučnina	često
flatulencija	često
konstipacija	manje često
bol u gornjem dijelu abdomena	manje često
povraćanje	često
akutni pankreatitis ^{*,†,‡}	nepoznato
hemoragijski i nekrotizirajući pankreatitis sa ili bez smrtnog ishoda ^{*,†}	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
pruritus [*]	manje često
angioedem ^{*,†}	nepoznato
osip ^{*,†}	nepoznato
urtikarija ^{*,†}	nepoznato

kožni vaskulitis ^{*,†}	nepoznato
eksfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom ^{*,†}	nepoznato
bulozni pemfigoid [*]	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
artralgija [*]	nepoznato
mialgija [*]	nepoznato
bol u ekstremitetima [*]	nepoznato
bol u leđima [*]	nepoznato
artropatija [*]	nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	
poremećaj funkcije bubrega [*]	nepoznato
akutno zatajenje bubrega [*]	nepoznato

^{*}Neželjeni efekti su utvrđeni praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet.

[†]Vidjeti dio 4.4.

[‡]Vidjeti odlomak "Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti TECOS" u nastavku.

Opis odabranih neželjenih efekata

Neke neželjene reakcije 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 sulfonilureom ili inzulinom), konstipaciju (česta sa sulfonilureom), 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 neželjene reakcije su bile: glavobolja, hipoglikemija, konstipacija i omaglica.

Neželjene reakcije prijavljene kod najmanje 5% tih pacijenata, bez obzira na to 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 je bila > 0,5% veća nego u kontrolnoj grupi).

Metformin

Gastrointestinalni simptomi su bili 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 slučajeva spontano se sami povuku. Dodatne neželjene reakcije 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 se zasnivaju na podacima dostupnim iz Sažetka karakteristika lijeka za metformin koji je dostupan na tržištu Evropske unije.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima lijeka sitagliptin/metformin kod pedijatrijskih pacijenata sa dijabetesom mellitus tipa 2 u dobi od 10 do 17 godina profil nuspojava načelno je bio uporediv s onim opaženim kod kodraslih. Kod pedijatrijskih pacijenata liječenje sitagliptinom je 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) je uključivalo 7332 pacijenta liječenih sitagliptinom u dozi od 100 mg na dan (ili 50 mg na dan ako je početni eGFR bio ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) i 7339 pacijenata koji su primali placebo u populaciji pacijenata predviđenoj za liječenje. Obje terapije su bile dodatak standardnom liječenju usmjerenom na regionalne standardne vrijednosti HbA_{1c} i

faktore kardiovaskularnog (KV) rizika. Ukupna incidencija ozbiljnih neželjenih reakcija kod pacijenata liječenih sitagliptinom je bila slična onoj kod pacijenata koji su primali placebo.

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

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte

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

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS

Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba.

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima su zdravim ispitanicima davane jednokratne doze do najviše 800 mg sitagliptina. Minimalno povećanje korigovanog QT intervala je prijavljeno u jednom ispitivanju primjene doze od 800 mg sitagliptina, ali ono nije bilo klinički značajno. Nema iskustva iz kliničkih studija s primjenom doza viših od 800 mg. U fazi I ispitivanja višekratnih doziranja nisu prijavljeni neželjeni efekti povezani s primjenom sitagliptina u dozi od 600 mg dnevno do 10 dana i 400 mg dnevno do 28 dana.

Predoziiranje velikim dozama metformina (ili već postojeći rizik od pojave laktacidoze) može dovesti do laktacidoze koja zahtijeva hitnu bolničku medicinsku intervenciju. Najdjelotvorniji način uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

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

U slučaju predoziranja treba primijeniti pomoćne mjere, npr. ukloniti neapsorbovani lijek iz probavnog sistema, uvesti klinički nadzor (uključujući i EKG) te započeti pomoćno liječenje ako je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za liječenje dijabetesa; kombinacije oralnih lijekova za snižavanje glukoze u krvi

ATC klasifikacija: A10BD07

SITABEL MET sadrži kombinaciju dva antihiperглиkemijska lijeka s komplementarnim mehanizmima djelovanja koji poboljšavaju regulaciju glikemije kod pacijenata s dijabetesom tipa 2: sitagliptinhidrohlorid monohidrat, inhibitor dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), i metforminhlorid, lijek iz grupe bigvanida.

Sitagliptin

Mehanizam djelovanja

Sitagliptin 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 povisuje nivoe dvaju poznatih aktivnih inkretinskih hormona, peptida-1 sličan glukagonu (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) i inzulintropnog polipeptida zavisnog od glukoze (engl. *glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP). Inkretini su dio endogenog sistema koji učestvuje 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 stanica gušterače. GLP-1 snižava i lučenje glukagona iz alfa stanica gušterače, što dovodi do smanjene proizvodnje glukoze u jetri. Kada su nivoui 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 hemijskoj strukturi i farmakološkom djelovanju, sitagliptin se razlikuje od analoga GLP-1, inzulina, sulfonilurea ili meglitinida, bigvanida, agonista gama receptora aktiviranim peroksizomskim proliferatorom (PPAR γ), inhibitora alfa-glukozidaze i analoga amilina.

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

Klinička efikasnost i sigurnost

Ukupno gledajući, sitagliptin je poboljšao regulaciju glikemije kada se uzimao kao monoterapija ili u kombinovanom liječenju.

U kliničkim ispitivanjima sitagliptin je, kao monoterapija, poboljšao regulaciju glikemije sa značajnim sniženjima hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) 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 tri sedmice. Opažena incidencija hipoglikemije kod pacijenata liječenih sitagliptinom je bila 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 stanica, uključujući procjenu modela homeostaze beta (engl. *Homeostasis Model Assessment- β* , HOMA- β), omjer proinzulina i inzulina te mjera odgovora beta stanica 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 je bila slična kod pacijenata liječenih sitagliptinom i onih koji su primali placebo. U ovom ispitivanju je prijavljena 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) je doveo 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 je bilo slično onom zapaženom u grupi koja je uzimala samo metformin ili placebo; kod pacijenata samo na sitagliptinu nije bilo promjene u odnosu na početne vrijednosti. Incidencija hipoglikemije je bila slična u svim liječenim grupama.

Ispitivanje sitagliptina u kombinaciji s metforminom i sulfonilureom

U 24-sedmičnom placebom 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 je značajno poboljšao glikemijske parametre. Kod pacijenata liječenih sitagliptinom je došlo do blagog povećanja tjelesne težine (+1,1 kg) u poređenju s bolesnicima koji su primali placebo.

Ispitivanje sitagliptina u kombinaciji s metforminom i PPAR γ agonistom

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. Dodatak sitagliptina pioglitazonu i metforminu je značajno poboljšao glikemijske parametre. Promjena tjelesne težine u odnosu na početnu je bila slična kod pacijenata liječenih sitagliptinom i onih koji su primali placebo. Incidencija hipoglikemije je također 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) dodatog inzulinu (u stabilnoj dozi tokom najmanje deset sedmica) sa ili bez metformina (najmanje 1500 mg). Kod pacijenata koji su uzimali predmiješani inzulin srednja vrijednost dnevne doze je bila 70,9 jedinica/dan. Kod pacijenata koji su uzimali nemiješani inzulin (srednje dugog/dugog djelovanja) srednja vrijednost dnevne doze je bila 44,3 jedinica/dan. Podaci za 73% pacijenata koji su uzimali i metformin prikazani su u Tabeli 2. Dodatak sitagliptina inzulinu je značajno poboljšao glikemijske parametre. Niti u jednoj grupi nije bilo značajne promjene u tjelesnoj težini u odnosu na početne vrijednosti.

Tabela 2: Rezultati HbA_{1c} u placebo kontrolisanim ispitivanjima kombinovane terapije sitagliptinom i metforminom*

Ispitivanje	Srednja vrijednost početnog HbA _{1c} (%)	Srednja vrijednost promjene u odnosu na početni HbA _{1c} (%)	Srednja vrijednost promjene HbA _{1c} (%) nakon korekcije u odnosu na placebo (95% CI)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodat dotadašnjoj terapiji metforminom ~ (n=453)	8,0	-0,7 [†]	- 0,7 ^{†‡} (-0,8; -0,5)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodat dotadašnjoj terapiji kombinacijom glibeprid + metformin ~ (n=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†‡} (-1,1; -0,7)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodat dotadašnjoj terapiji kombinacijom pioglitazon + metformin ¶ (n=152)	8,8	-1,2 [†]	0,7 ^{†‡} (-1,0; -0,5)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodat dotadašnjoj terapiji kombinacijom inzulin + metformin ~ (n=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7; -0,4)
početna terapija (dvaput na dan) ~: sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (n=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†‡} (-1,8; -1,3)
početna terapija (dvaput na dan) ~: sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (n=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†‡} (-2,3; -1,8)

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

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

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

~ HbA_{1c} (%) u 24. sedmici

¶ HbA_{1c} (%) u 26. sedmici

§ Srednje vrijednosti najmanjih kvadratnih grešaka prilagođenih s obzirom na primjenu inzulina prilikom 1. posjete (predmiješani naspram nemiješani [srednje dugog ili dugog djelovanja]) i vrijednosti na početku liječenja.

U 52-sedmičnom ispitivanju u kojem se uspoređivala 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 su bili slični u snižavanju HbA_{1c} (srednja vrijednost sniženja od -0,7% u odnosu na početne vrijednosti u 52. sedmici, s tim da je početna vrijednost HbA_{1c} u obje grupe bila približno 7,5%). Srednja vrijednost doze glipizida u usporednoj grupi je bila 10 mg na dan, s približno 40% pacijenata trebalo je dozu od ≤ 5 mg/dan tokom cijelog ispitivanja. Međutim, zbog nedovoljne efikasnosti liječenje je 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 (+1,1kg). U ovom ispitivanju omjer proinzulina i inzulina, pokazatelj efikasnosti sinteze i otpuštanja inzulina, se poboljšao sa sitagliptinom, a pogoršao pri liječenju glipizidom. Incidencija hipoglikemije u grupi na sitagliptinu (4,9%) je bila 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) dodatog glargin inzulinu s metforminom (najmanje 1500 mg) ili bez njega tokom intenziviranja inzulinske terapije. Među pacijentima koji su uzimali metformin, početna vrijednost HbA_{1c} je bila 8,70%, a početna doza inzulina 37 jedinica/dan. Pacijentii su dobili uputstva 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 je bio 19 jedinica/dan kod pacijenata liječenih sitagliptinom, a 24 jedinice/dan kod pacijenata koji su primali placebo. Sniženje vrijednosti HbA_{1c} kod pacijenata liječenih sitagliptinom, metforminom i inzulinom je iznosilo -1,35% u poređenju sa -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 je bila 24,9% kod pacijenata liječenih sitagliptinom, metforminom i inzulinom, a 37,8% kod pacijenata koji su liječeni placebo, metforminom i inzulinom. Ta razlika je nastala uglavnom zbog većeg postotka pacijenata u grupi koja je primala placebo koji su imali tri ili više epizoda hipoglikemije (9,1 naspram 19,8%). Nije bilo razlike u incidenciji teške hipoglikemije.

Metformin

Mehanizam djelovanja

Metformin je bigvanid s antihiperглиkemijskim efektima, koji snižava i bazalne vrijednosti i vrijednosti glukoze u plazmi nakon obroka. Ne stimulira lučenje inzulina te stoga ne izaziva hipoglikemiju.

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 apsorpciju glukoze u crijevima.

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

Kod ljudi, nezavisno od djelovanja na glikemiju, metformin ima povoljan efekat na metabolizam lipida. Kontrolisana srednjoročna i dugoročna klinička ispitivanja su pokazala da metformin pri terapijskim dozama snižava nivoe ukupnog i LDL holesterola i triglicerida.

U prospektivnom randomizovanom ispitivanju (UKPDS) su utvrđeni 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 neuspjelog liječenja samo dijetom, je pokazala sljedeće:

- 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 koje su primjenjivale samo inzulin (40,1 događaja na 1000 bolesnik-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 je bilo randomizovano ispitivanje provedeno na 14 671 pacijenata, koji pripadaju populaciji pacijenata predviđenoj za liječenje, s vrijednostima HbA_{1c} od $\geq 6,5$ do 8,0% i potvrđenom KV bolesti te su primali sitagliptin (7.332) u dozi od 100 mg na dan (ili 50 mg na dan ako je početni eGFR bio ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) ili placebo (7339) kao dodatak standardnom liječenju usmjerenom na regionalne standardne vrijednosti HbA_{1c} i faktore KV rizika. U ispitivanje se nisu smjeli uključiti bolesnici kojima je eGFR bio < 30 ml/min/1,73 m². Ispitivana populacija je uključivala 2004 pacijenata u dobi od ≥ 75 godina te 3324 pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Tokom ispitivanja ukupna procijenjena srednja vrijednost (SD) razlike u vrijednosti HbA_{1c} između grupe liječene sitagliptinom i one koja je primala placebo je iznosila 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

Primarna kardiovaskularna krajnja tačka ispitivanja je bila 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 krajnje tačke ispitivanja 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 krajnje tačke ispitivanja; smrt zbog bilo kojeg uzroka; te hospitalizaciju zbog kongestivnog zatajenja srca.

Nakon medijana praćenja od tri 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 poređenju sa standardnim liječenjem bez sitagliptina (Tabela 3).

Tabela 3: Stope objedinjenih kardiovaskularnih ishoda i ključnih sekundarnih ishoda

	sitagliptin 100 mg		Placebo		Omjer hazarda (95 % CI)	p-vrijednost [†]
	N (%)	Stopa incidencije na 100 pacijent-godina*	N (%)	Stopa incidencije na 100 pacijent-godina*		
Analiza u populaciji pacijenata predviđenoj za liječenje						
Broj pacijenata	7332		7339			
Primarna objedinjena mjera ishoda (smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infark 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 (0,89-1,08)	<0,001
Sekundarna objedinjena mjera ishoda	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	<0,001

(smrt zbog kardiovaskularnog uzorka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar bez smrtnog ishoda)						
Sekundarni ishod						
Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Svi slučajevi infarkta miokarda (sa smrtnim ishodom i bez njega)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Svi slučajevi moždanog udara (sa smrtnim ishodom i bez njega)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Hospitalizacija zbog nestabilne angine	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 - 1,16)	0,419
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Hospitalizacija zbog zatajenja srca [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

* Stopa incidencije na 100 pacijent-godina izračunava se kao $100 \times$ (ukupan broj pacijenata koji imaju ≥ 1 događaja tokom primjenjivog perioda izloženosti po ukupnom broju pacijent-godina praćenja).

† Na temelju Coxova modela stratificiranog prema regijama. Za objedinjene krajnje tačke ispitivanja p-vrijednosti odgovaraju ispitivanju inferiornosti kojim se želi dokazati da je omjer hazarda manji od 1,3. Za sve ostale krajnje tačke ispitivanja p-vrijednosti odgovaraju ispitivanju razlika u omjerima hazarda.

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

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka sitagliptin/metformin u svim podgrupama pedijatrijske populacije za dijabetes mellitus tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Sigurnost i djelotvornost dodavanja sitagliptin 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 dva ispitivanja u trajanju od 54 sedmice. Dodavanja sitagliptina (koji se primjenjivao u kombinaciji sitagliptin + metformin ili sitagliptin + metformin s produženim oslobađanjem) uspoređivalo se s dodavanjem placeba metforminu ili metforminu s produženim oslobađanjem.

Iako je analizom objedinjenih podataka iz ta dva ispitivanja dokazano da je kombinacija sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin s produženim oslobađanjem bila superiorna metforminu s obzirom na sniženje vrijednosti HbA_{1c} 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 sitagliptin/metformin 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 je pokazalo da su sitagliptin/metformin kombinovane tablete bioekvivalentne istovremenoj primjeni pojedinačnih tableta sitagliptina i metformina.

Sljedeće izjave odražavaju farmakokinetičke karakteristike pojedinačnih aktivnih supstanci lijeka SITABEL MET.

Sitagliptin

Apsorpcija

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

AUC sitagliptina u plazmi raste proporcionalno dozi. Proporcionalnost dozi nije utvrđena za C_{max} i C_{24h} (povećanje C_{max} je bilo veće, a C_{24h} manje od porasta 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 koji se reverzibilno veže za proteine u plazmi je nizak (38%).

Biotransformacija

Sitagliptin se primarno izlučuje u neizmijenjenom obliku putem urina, a tek manji dio se metabolizira. Približno 79% sitagliptina se u neizmijenjenom obliku izlučuje urinom.

Nakon primjene peroralne doze [^{14}C] sitagliptina približno 16% radioaktivnosti se izlučilo 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 su pokazali da sitagliptin nije inhibitor CYP izoenzima CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ili 2B6 te da nije induktor CYP3A4 i CYP1A2.

Eliminacija

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

Eliminacija sitagliptina se primarno odvija putem bubrega i to aktivnom tubularnom sekrecijom. Sitagliptin je supstrat humanog organskog anionskog transportera-3 (hOAT-3) koji bi mogao biti uključen u eliminaciju sitagliptina putem bubrega. Nije utvrđen klinički značaj hOAT-3 u transportu sitagliptina. Usto je sitagliptin i supstrat p-glikoproteina za koji se također smatra da bi mogao posredovati u eliminaciji sitagliptina putem bubrega. Međutim, ciklosporin kao 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 ($IC_{50}=160 \mu M$) ili p-glikoproteinom (do $250 \mu M$) pri terapijski značajnim koncentracijama u plazmi. U kliničkom ispitivanju je sitagliptin imao neznatan efekat na koncentracije digoksina u plazmi, što ukazuje na to da bi sitagliptin mogao biti slabi inhibitor p-glikoproteina.

Specifičnosti kod pacijenata

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

Oštećenje funkcije bubrega

U provedenom otvorenom ispitivanju primjene jedne doze lijeka se utvrđivala farmakokinetika snižene doze sitagliptina (50 mg) kod pacijenata s različitim stepenima hroničnog oštećenja funkcije bubrega u poređenju sa zdravim kontrolnim ispitanicima. U ispitivanje su bili uključeni pacijenti sa 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 učinci oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku sitagliptina kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući završnu fazu bubrežne bolesti).

U poređenju sa zdravim kontrolnim ispitanicima, kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega

(GFR od ≥ 60 do < 90 ml/min) i pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 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 je bio povišen približno 2 puta kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 30 do < 45 ml/min) i približno 4 puta kod pacijenata sa 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 bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat ≤ 9). Nema kliničkog iskustva kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat > 9). Međutim, budući da se sitagliptin primarno izlučuje putem bubrega, ne očekuje se da bi teško oštećenje funkcije jetre moglo uticati na farmakokinetiku sitagliptina.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze s obzirom na dob. Prema analizi podataka populacijske farmakokinetike iz I i II faze kliničkih ispitivanja, dob nije imala klinički značajan uticaj na farmakokinetiku sitagliptina. Stariji ispitanici (od 65 do 80 godina) su imali 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 u 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 kod 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 faza I i II, ova obilježja nemaju klinički značajnog 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 je bila približno 50-60%. Nakon peroralne doze, neapsorbovani dio koji se izlučio fecesom je bio 20-30%.

Nakon peroralne primjene apsorpcija metformina je zasićena i nepotpuna. Pretpostavlja se da farmakokinetika apsorpcije metformina nije linearna. Pri uobičajenim dozama i režimu primjene metformina koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi se postižu unutar 24-48 h i obično su manje od 1 μ g/ml. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima najviši nivoi metformina u plazmi (C_{max}) nisu čak ni pri najvišim dozama prelazili 5 μ g/ml.

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

Distribucija

Vežanje za proteine plazme je zanemarivo. Metformin se odjeljuje u eritrocite. Maksimalna koncentracija u krvi je niža nego u plazmi, a postiže se gotovo u isto vrijeme. Eritrociti su vrlo vjerovatno sekundarni odjeljak distribucije. Srednja vrijednost volumena distribucije (V_d) se kreće između 63 i 276 litara.

Biotransformacija

Metformin se izlučuje neizmijenjen putem urina. Nisu utvrđeni njegovi metaboliti kod ljudi.

Eliminacija

Bubrežni klirens metformina je > 400 ml/min, što ukazuje na to da se eliminiše glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon peroralne doze prividno poluvrijeme terminalne eliminacije je približno 6,5 h. Kada je oštećena funkcija bubrega, bubrežni klirens se smanjuje proporcionalno klirensu kreatinina te je poluvrijeme eliminacije produženo, što dovodi do povišenih nivoa metformina u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena istraživanja lijeka SITABEL MET na životinjama.

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

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

Sitagliptin

Toksično djelovanje na bubrege i jetru je primijećeno kod glodara prilikom sistemske izloženosti lijeku u koncentracijama koje su bile 58 puta veće od vrijednosti kod ljudi, dok je prag netoksičnog djelovanja utvrđen pri 19 puta većoj izloženosti nego kod ljudi. U 14-sedmičnom istraživanju na štakorima pri 67 puta višim vrijednostima izloženosti od kliničke primijećene su abnormalnosti na sjekutićima, ali pri 58 puta višim vrijednostima takav efekat nije primijećen. Nije poznato značenje ovih saznanja za ljude. Prolazni fizički znakovi povezani s liječenjem, od kojih neki upućuju na neurotoksičnost, kao što su disanje otvorenih usta, salivacija, povraćanje bijele pjene, ataksija, drhtanje, smanjena aktivnost i/ili pogrbljeno držanje primijećeni su kod pasa pri vrijednostima izloženosti otprilike 23 puta višim od kliničke. Histološki je također primijećena neznatna ili vrlo mala degeneracija skeletnih mišića pri dozama koje su dovele do sistemske izloženosti oko 23 puta više od ljudske. Vrijednosti izloženosti pri kojima su prestali ovi efekti su bile šest puta više od kliničkih vrijednosti izloženosti.

Sitagliptin se u pretkliničkim istraživanjima nije pokazao genotoksičnim. Kod miševa se nije pokazao kancerogenim. Kod štakora je primijećena povećana učestalost adenoma i karcinoma jetre pri sistemske izloženosti 58 puta većoj od vrijednosti izloženosti kod ljudi. Budući da je utvrđena korelacija između hepatotoksičnosti lijeka i nastanka neoplazma u jetri štakora, pri tako visokoj dozi vjerovatna je povećana učestalost tumora jetre zbog hroničnog toksičkog djelovanja na jetru. Budući da je sigurnosni prag visok (19 puta veća izloženost bez efekta), ove neoplazme se ne smatraju važnim za primjenu lijeka kod ljudi.

Kod mužjaka i ženki štakora koji su sitagliptin primali 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 su ukazala na neznatno povećanje incidencije malformacija rebara fetusa (nedostatak, hipoplazija i "valovita" rebra) kod mladunčadi štakora pri sistemske izloženosti 29 puta većoj od vrijednosti izloženosti kod ljudi. Toksičnost za majku je primijećena kod ženki kunića pri izloženosti 29 puta većoj od vrijednosti izloženosti kod ljudi. Budući da je sigurnosni prag visok, ova saznanja ne upućuju na to da postoji značajan rizik za reprodukciju kod ljudi. Sitagliptin se u velikim količinama izlučuje u mlijeko ženki štakora (omjer mlijeka i plazme je 4:1).

Metformin

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakologije sigurnosti primjene, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

SITABEL MET 50 mg/850 mg

Jezgra tablete

povidon K30
mikrokristalna celuloza PH 102
krospovidon CL
natrij stearil fumarat

Film-obloga: Opadry II 85F540219 Pink

polivinil alkohol
makrogol/PEG
titanijev dioksid
talk
žuti željezov oksid
crveni željezov oksid
crni željezov oksid

SITABEL MET 50 mg/1000 mg

Jezgra tablete

povidon K30
mikrokristalna celuloza PH 102
krospovidon CL
natrij stearil fumarat

Film-obloga: Opadry II 85F565139 Brown

polivinil alkohol
makrogol/PEG
titanijev dioksid
talk
žuti željezov oksid
crveni željezov oksid
crni željezov oksid

6.2 Inkopatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Bijeli neprozirni blisteri (PVC/PE/PVDC/Al).

SITABEL MET 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete su dostupne u pakovanju od 56 filmom obloženih tableta (blister pakovanje, 8x7 tableta).

SITABEL MET 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete su dostupne u pakovanju od 56 filmom obloženih tableta (blister pakovanje, 8x7 tableta).

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

Neiskorišteni lijek ili otpad je potrebno ukloniti u skladu s lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET, PROIZVOĐAČA I PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA

Proizvođač (administrativno sjedište)

NOBEL İLAÇ SANAYII VE TICARET A.Ş.
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No: 14
Ümraniye 34768 İstanbul Türkiye

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja gotovog lijeka u promet)

NOBEL İLAÇ SANAYII VE TICARET A.Ş.
Sancaklar Mahallesi Eski Akçakoca Caddesi No: 299
81100 Düzce Türkiye

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

NOBEL LIJEK d.o.o. Sarajevo
Hasiba Brankovića 9, 71 000 Sarajevo, BiH

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

Sitabel Met 56 x (50 mg + 850 mg) filmom obložena tableta: 04-07.3-1-7891/21 od 06.06.2023.

Sitabel Met 56 x (50 mg + 1000 mg) filmom obložena tableta: 04-07.3-1-7892/21 od 06.06.2023.