# SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

## 1. IME LEKA

Maymetsi®, 50 mg/850 mg, film tablete
Maymetsi®, 50 mg/1000 mg, film tablete

INN: sitagliptin/metformin

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 50 mg sitagliptina i 850 mg metformin-hidrohlorida.
Jedna film tableta sadrži 50 mg sitagliptina i 1000 mg metformin-hidrohlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Maymetsi, 50 mg/850 mg, film tablete:
Ružičaste, ovalne, bikonveksne, film tablete sa oznakom C4 na jednoj strani tablete (dimenzije tablete: oko 20 x 11 mm).

Maymetsi, 50 mg/1000 mg, film tablete:
Tamnoružičaste, ovalne, bikonveksne, film tablete sa oznakom C3 na jednoj strani tablete (dimenzije tablete: oko 21 x 11 mm).

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Maymetsi je namenjen odraslim pacijentima koji imaju dijabetes melitus tip 2:

Lek Maymetsi je indikovan kao dopuna dijeti i fizičkoj aktivnosti sa ciljem poboljšanja kontrole glikemije kod pacijenata sa neadekvatno kontrolisanom glikemijom pri maksimalno podnošljivoj dozi metformina u monoterapiji ili kod onih koji se već leče kombinacijom sitagliptina i metformina, uzetih pojedinačno.
Lek Maymetsi je indikovan u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree (kao trostruka kombinovana terapija), kao dopuna dijeti i fizičkoj aktivnosti kod pacijenata sa neadekvatno kontrolisanom glikemijom pri maksimalno podnošljivoj dozi metformina i derivata sulfoniluree.

Lek Maymetsi je indikovan i kao deo trostruko kombinovane terapije sa agonistima peroksizom proliferator-aktiviranih γ receptora (PPARγ) (odnosno lekovima iz grupe tiazolidindiona) kao dodatak dijeti i fizičkoj aktivnosti kod pacijenata sa neadekvatnom kontrolom glikemije pri maksimalno podnošljivoj dozi metformina i PPARγ agoniste.

Lek Maymetsi je takođe indikovan i kao dopuna terapiji insulinom (tj. trostruka kombinovana terapija) sa ciljem poboljšanja kontrole glikemije i kao dopuna dijeti i fizičkoj aktivnosti kada stabilna doza kombinacije insulina i metformina ne dovodi do adekvatne kontrole glikemije.

## 4.2. Doziranje i način primene

Doziranje
Dozu antihiperglikemijske terapije lekom Maymetsi treba individualno odrediti na osnovu postojeće terapije, efikasnosti i podnošljivosti, pri čemu se ne sme prekoračiti maksimalna preporučena doza od 100 mg sitagliptina dnevno.

***Odrasli sa nepromenjenom funkcijom bubrega (GFR ≥ 90 ml/min)***

Za pacijente sa neadekvatno kontrolisanom glikemijom pri maksimalno podnošljivoj dozi metformina u monoterapiji
Kod pacijenata sa neadekvatno kontrolisanom glikemijom pri monoterapiji metforminom, uobičajena početna doza leka Maymetsi treba da obezbedi sitagliptin u dozi od 50 mg dva puta dnevno (ukupna dnevna doza 100 mg) i uz to dozu metformina koja se već uzima.

Za pacijente koji prelaze sa istovremene primene sitagliptina i metformina uzetih pojedinačno
Kod pacijenata koji prelaze sa istovremene primene sitagliptina i metformina uzetih pojedinačno, lek Maymetsi treba započeti u dozi koja je ista kao doza sitagliptina i metformina koju pacijent već uzima.

Za pacijente sa neadekvatno kontrolisanom glikemijom pri kombinovanoj terapiji maksimalno podnošljivom dozom metformina i derivata sulfoniluree
Dozom leka Maymetsi treba obezbediti sitagliptin u dozi od 50 mg dva puta dnevno (ukupna dnevna doza 100 mg) i dozu metformina koja odgovara dozi koja se već uzima. Kada se lek Maymetsi koristi u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree, može se ukazati potreba za smanjenjem doze derivata sulfoniluree kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (videti odeljak 4.4).

Za pacijente sa neadekvatno kontrolisanom glikemijom pri kombinovanoj terapiji maksimalno podnošljive doze metformina i PPARγ agoniste
Dozom leka Maymetsi treba obezbediti sitagliptin u dozi od 50 mg dva puta dnevno (ukupna dnevna doza 100 mg) i dozu metformina koja odgovara dozi koja se već uzima.

Za pacijente sa neadekvatno kontrolisanom glikemijom pri kombinovanoj terapiji insulinom sa maksimalno podnošljivom dozom metformina
Dozom leka Maymetsi treba obezbediti sitagliptin u dozi od 50 mg dva puta dnevno (ukupna dnevna doza 100 mg) i dozu metformina koja odgovara dozi koja se već uzima. Pri upotrebi leka Maymetsi u kombinaciji sa insulinom, može biti potrebno smanjenje doze insulina, kako bi se smanjio rizik od pojave hipoglikemije (videti odeljak 4.4).

Lek Maymetsi se zbog različitih doziranja metformina proizvodi u jačini od 50 mg sitagliptina i 850 mg ili 1000 mg metformin-hidrohlorida.

Svi pacijenti treba da nastave dijetu uz adekvatnu raspodelu unosa ugljenih hidrata u toku dana.

Posebne populacije
*Oštećenje funkcije bubrega*
Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije [GFR] ≥ 60ml/min). GFR treba odrediti pre započinjanja terapije lekovima koji sadrže meformin i obavezno ga treba proveravati najmanje jednom godišnje nakon započinjanja terapije. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od daljeg pogoršanja insuficijencije bubrega, kao i kod starijih pacijenata, funkciju bubrega treba proveravati češće, otprilike na svakih 3-6 meseci.

Preporučljivo je da se maksimalna dnevna doza metformina podeli na 2-3 doze dnevno. Pre nego se započne terapija metforminom kod pacijenata sa GFR < 60ml/min, treba razmotriti faktore koji povećavaju rizik od laktoacidoze (videti odeljak 4.4).

Ako odgovarajuće jačine leka Maymetsi nisu dostupne, umesto njega se mogu koristiti pojedinačne monokomponente u kombinaciji.

| GFR ml/min | Metformin | Sitagliptin |
|---|---|---|
| 60-89 | *Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Smanjenje doze treba razmotriti u odnosu na smanjenje bubrežne funkcije.* | *Maksimalna dnevna doza je 100 mg.* |
| 45-59 | *Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza je najviše polovina maksimalne doze.* | *Maksimalna dnevna doza je 100 mg.* |
| 30-44 | *Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza je najviše polovina maksimalne doze.* | *Maksimalna dnevna doza je 50 mg.* |
| < 30 | *Metformin je kontraindikovan.* | *Maksimalna dnevna doza je 25 mg.* |

*Oštećenje funkcije jetre*
Lek Maymetsi se ne sme koristiti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

*Stariji pacijenti*
S obzirom na to da se metformin i sitagliptin izlučuju preko bubrega, lek Maymetsi treba primenjivati sa većim oprezom što su pacijenti stariji. Potrebno je praćenje funkcije bubrega kao pomoć u prevenciji laktoacidoze koja se dovodi u vezu sa metforminom, naročito kod starijih pacijenata (videti odeljke 4.3 i 4.4).

*Pedijatrijska populacija*
Lek Maymetsi se ne sme primenjivati kod dece i adolescenata uzrasta od 10 do 17 godina zbog nedovoljne efikasnosti. Trenutno dostupni podaci su navedeni u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2. Primena fiksne kombinacije metformina i sitagliptina nije ispitivana kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta ispod 10 godina.

Način primene
Lek Maymetsi treba uzimati dva puta dnevno u toku obroka, kako bi se smanjile gastrointestinalne neželjene reakcije koje se dovode u vezu sa metforminom.

**4.3. Kontraindikacije**

Lek Maymetsi je kontraindikovan kod pacijenata:
- preosetljivih na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 (videti odeljke 4.4 i 4.8);
- sa bilo kojim tipom akutne metaboličke acidoze (kao što su laktoacidoza, dijabetesna ketoacidoza);
- sa dijabetesnom pretkomom;
- sa teškom insuficijencijom bubrega (GFR < 30 ml/min) (videti odeljak 4.4);
- sa akutnim stanjima koja mogu izmeniti funkciju bubrega kao što su:
  - dehidratacija,
  - teška infekcija,
  - šok,
  - intravaskularna primena kontrastnih sredstava na bazi joda (videti odeljak 4.4);
- sa akutnim ili hroničnim oboljenjima koja mogu izazvati hipoksiju tkiva kao što su:
  - insuficijencija srca ili pluća,
  - skoriji infarkt miokarda,
  - šok;
- sa oštećenjem funkcije jetre;
- sa akutnim trovanjem alkoholom, alkoholizmom;
- tokom dojenja.

**4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Uopšteno
Lek Maymetsi ne bi trebalo primenjivati kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 i ne sme se koristiti za lečenje dijabetesne ketoacidoze.

Akutni pankreatitis
Primena DPP-4 inhibitora dovodi se u vezu sa povećanim rizikom od pojave akutnog pankreatitisa. Pacijenti treba da budu informisani o simptomu karakterisitičnom za akutni pankreatitis, a to je perzistentan, jak abdominalni bol. U prijavljenim slučajevima primećeno je povlačenje simptoma pankreatitisa nakon obustavljanja terapije sitagliptinom (sa suportivnom terapijom ili bez nje), ali su veoma retko prijavljeni i slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragijskog pankreatitisa i/ili smrti. Ukoliko se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti sa daljom primenom leka Maymetsi i drugih potencijalno suspektnih lekova. Ukoliko se akutni pankreatitis dijagnostikuje, terapija lekom Maymetsi se ne sme ponovo uvesti. Oprez je neophodan kod pacijenata sa pankreatitisom u anamnezi.

Laktoacidoza
Laktoacidoza predstavlja veoma retku, ali ozbiljnu metaboličku komplikaciju koja se najčešće javlja usled akutnog pogoršanja funkcije bubrega, kardio-respiratornih bolesti ili sepse. Do akumulacije metformina dolazi kod akutnog pogoršanja renalne funkcije, što povećava rizik od laktoacidoze.

U slučaju dehidratacije (teško povraćanje, dijareja, povećanje telesne temperature ili smanjen unos tečnosti), treba odmah obustaviti uzimanje metformina i obratiti se zdravstvenom radniku.

Primenu lekova koji mogu oštetiti bubrežnu funkciju (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL), treba pažljivo proceniti kod pacijenata na terapiji metforminom. Ostali faktori rizika za laktoacidozu su uzimanje velike količine alkohola, insuficijencija jetre, neadekvatno kontrolisan dijabetes, ketoza, produženo gladovanje, bilo koje stanje udruženo sa hipoksijom, kao i istovremena primena lekova koji mogu dovesti do laktoacidoze (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Pacijenti ili osobe koje se staraju o njima treba da budu informisani o riziku od laktoacidoze. Laktoacidoza se karakteriše acidoznom dispnejom, abdominalnim bolom, grčevima u mišićima, astenijom i hipotermijom praćenim komom. U slučaju sumnje na opisane simptome, pacijent treba da prestane sa uzimanjem metformina i da potraži hitnu medicinsku pomoć. Laboratorijski nalazi pokazuju sniženu pH vrednost krvi (< 7,35), povećanu koncentraciju laktata (> 5 mmol/l), povećan anjonski gap i odnos laktata/piruvata.

*Pacijenti sa poznatom ili suspektnom bolešću mitohondrija*
Kod pacijenata sa poznatom bolešću mitohondrija poput sindroma mitohondrijske encefalopatije sa laktoacidozom i epizodama sličnim moždanom udaru (engl. *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*, MELAS) i sindroma dijabetesa i gluvoće naslednog po majci (engl. *Maternal Inherited Diabetes and Deafness*, MIDD), ne preporučuje se primena metformina zbog rizika od pogoršanja laktoacidoze i neuroloških komplikacija što može dovesti do pogoršanja bolesti.

U slučaju znakova i simptoma koji upućuju na MELAS sindrom ili MIDD nakon upotrebe metformina, treba odmah prekinuti lečenje metforminom i odmah izvršiti dijagnostičko ispitivanje.

Funkcija bubrega
GFR treba proveriti pre započinjanja terapije i redovno kasnije, u toku terapije (videti odeljak 4.2). Lek Maymetsi je kontraindikovan kod pacijenata sa GFR < 30 ml/min i njegovu primenu treba obustaviti za vreme stanja koja će potencijalno oštetiti funkciju bubrega (videti odeljak 4.3).

Hipoglikemija
Pacijenti koji uzimaju lek Maymetsi u kombinaciji sa derivatom sulfoniluree ili sa insulinom mogu biti izloženi riziku od hipoglikemije. Stoga može biti potrebno smanjenje doze derivata sulfoniluree ili insulina.

Reakcije preosetljivosti
Postmarketinški su prijavljene ozbiljne reakcije preosetljivosti kod pacijenata lečenih sitagliptinom. Te reakcije obuhvataju anafilaksu, angioedem i eksfolijativna stanja kože uključujući i *Stevens-Johnson*-ov sindrom. Ove reakcije su se javile u prva 3 meseca po uvođenju terapije sitagliptinom, pri čemu su se neke reakcije javile posle prve doze. Ukoliko se sumnja na reakciju preosetljivosti, uzimanje leka Maymetsi bi trebalo prekinuti, trebalo bi izvršiti procenu drugih potencijalnih uzroka ove reakcije i uvesti terapiju drugim lekovima za dijabetes (videti odeljak 4.8).

Bulozni pemfigoid
U postmarketinškom periodu je bilo izveštaja o pojavi buloznog pemfigoida kod pacijenata na terapiji sitagliptinom. Ukoliko postoji sumnja na bulozni pemfigoid, terapiju lekom Maymetsi treba obustaviti.

Hirurška intervencija
Terapiju lekom Maymetsi treba prekinuti pre elektivne hirurške intervencije uz opštu, spinalnu ili epiduralnu anesteziju. Terapija se može nastaviti, ali ne pre isteka 48 sati nakon intervencije ili povratka oralne ishrane i to tek nakon što se ponovo proceni funkcija bubrega i konstatuje se da je stabilna.

Primena kontrastnih sredstava na bazi joda
Intravaskularna primena kontrastnih sredstava na bazi joda može dovesti do kontrastom indukovane nefropatije, akumulacije metformina i porasta rizika od laktoacidoze. Zato bi trebalo prekinuti terapiju lekom Maymetsi pre ili za vreme pregleda i ne započinjati je u periodu od 48 posle obavljenog pregleda, a posle toga tek kada se ponovo proceni funkcija bubrega i konstatuje se da je stabilna (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Promena kliničkog statusa kod pacijenata sa kontrolisanim dijabetesom tip 2
Kod pacijenata sa dijabetesom tip 2, koji je ranije bio dobro kontrolisan lekom Maymetsi, i kod kojih se otkriju atipične laboratorijske vrednosti ili kliničko oboljenje (naročito neodređena ili nedovoljno definisana bolest) treba hitno proveriti da li postoje znaci ketoacidoze ili laktoacidoze. Procena treba da obuhvati serumske elektrolite i ketone, šećer u krvi i, ukoliko je indikovano, pH vrednost krvi, koncentracije laktata, piruvata i metformina. Ukoliko se javi acidoza u bilo kom obliku, treba odmah prekinuti terapiju lekom Maymetsi i uvesti druge odgovarajuće korektivne mere.

Nedostatak vitamina B12
Metformin može da smanji koncentracije vitamina B12 u serumu. Rizik od nastanka niske koncentracije vitamina B12 povećava se sa povećanjem doze metformina, trajanjem lečenja i/ili kod pacijenata sa 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 koncentracije vitamina B12 u serumu. Periodično praćenje vitamina B12 u serumu može biti neophodno kod pacijenata sa faktorima rizika za nedostatak vitamina B12. Terapiju metforminom treba nastaviti sve dok se dobro podnosi i nije kontraindikovana, a nedostatak vitamina B12 treba lečiti adekvatnom korektivnom terapijom u skladu sa važećim smernicama.

Natrijum
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

## 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena više doza sitagliptina (50 mg dva puta dnevno) i metformina (1000 mg dva puta dnevno) nije značajno izmenila farmakokinetiku ni sitagliptina ni metformina kod pacijenata sa dijabetesom tip 2.

Nisu sprovedene farmakokinetičke studije interakcije lekova sa kombinacijom metformin/sitagliptin; međutim, ispitivanja su rađena sa pojedinačnim aktivnim supstancama, sitagliptinom i metforminom.

Istovremena primena se ne preporučuje

Alkohol
Povećan rizik od laktoacidoze se može javiti kod akutnog trovanja alkoholom (naročito u slučaju gladovanja, malnutricije ili insuficijencije jetre).

Kontrastna sredstva na bazi joda
Terapiju lekom Maymetsi treba prekinuti pre ili za vreme pregleda i ne započinjati je u periodu od 48 posle obavljenog pregleda, a posle toga tek kada se ponovo proceni funkcija bubrega i konstatuje se da je stabilna (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Kombinacija koja zahteva mere opreza
Primena nekih lekova može nepovoljno da utiče na funkciju bubrega i da poveća rizik od pojave laktoacidoze. To su na primer NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora i diuretici, naročito diuretici Henleove petlje. Kada se započne primena ovih lekova istovremeno sa metforminom i dok se primenjuju istovremeno, neophodno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Istovremena primena lekova koji utiču na renalne tubularne transportne sisteme uključene u eliminaciju metformina (organski katjonski transporteri-2 (OCT2) / inhibitori transportera za izlučivanje više lekova i toksina (MATE), kao što su ranolazin, vandetanib, dolutegravir i cimetidin) mogu povećati sistemsku izloženost metforminu, kao i rizik od laktoacidoze. Treba razmotriti korist i rizik od istovremene primene. Kada se takvi lekovi primenjuju istovremeno, potrebno je razmotriti pažljivo praćenje glikemijske kontrole, prilagođavanje doze unutar preporučenog režima doziranja i izmene u lečenju dijabetesa.

Glukokortikoidi (koji se daju sistemski i lokalno), beta-2-agonisti i diuretici imaju hiperglikemijsko dejstvo. Pacijenta treba informisati o tome i češće vršiti kontrolu glikemije, naročito na početku terapije tim lekovima. Ukoliko je potrebno, dozu antihiperglikemijskog leka (antidijabetika) treba korigovati u toku terapije drugim lekom i pri njegovom ukidanju.

ACE inhibitori mogu sniziti koncentraciju glukoze u krvi. Ukoliko je neophodno, u toku terapije drugim lekom i po njegovom ukidanju treba korigovati dozu antihiperglikemijskog leka.

Uticaj drugih lekova na sitagliptin
*In vitro* i klinički podaci navedeni u nastavku teksta ukazuju na zaključak da je mali rizik od klinički značajnih interakcija pri istovremenoj primeni drugih lekova.

Studije *in vitro* pokazale su da je CYP3A4 primarni enzim odgovoran za ograničen metabolizam sitagliptina, uz pomoć CYP2C8. Metabolizam, uključujući i metabolizam preko CYP3A4, igra malu ulogu u klirensu sitagliptina kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. Metabolizam može igrati značajniju ulogu u eliminaciji sitagliptina u slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega ili poslednjeg stadijuma renalne bolesti (engl. *end-stage renal disease,* ESRD). Zato je moguće da snažni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromicin) mogu da izmene farmakokinetiku sitagliptina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili ESRD. Dejstvo snažnih inhibitora CYP3A4 u slučaju oštećenja funkcije bubrega nije procenjeno u kliničkom ispitivanju.

*In vitro* studije prenosa leka pokazale su da je sitagliptin supstrat p-glikoproteina i organskog anjonskog transportera-3 (OAT3). Transport sitagliptina posredovan OAT3 je inhibiran *in vitro* probenecidom, iako se smatra da je rizik od klinički značajnih interakcija mali. Istovremena primena inhibitora OAT3 nije procenjivana *in vivo*.

*Ciklosporin:* Urađena je studija u cilju procene dejstva ciklosporina, snažnog inhibitora p-glikoproteina, na farmakokinetiku sitagliptina. Istovremena primena jedne oralne doze sitagliptina od 100 mg i jedne oralne doze ciklosporina od 600 mg povećava AUC sitagliptina za oko 29% i $C_{max}$ sitagliptina za oko 68%. Smatralo se da ove promene u farmakokinetici sitagliptina nisu od kliničkog značaja. Renalni klirens sitagliptina nije bio značajno izmenjen. Prema tome, značajne interakcije sa drugim inhibitorima p-glikoproteina se ne očekuju.

Uticaj sitagliptina na druge lekove
*Digoksin:* Sitagliptin je imao mali uticaj na koncentracije digoksina u plazmi. Nakon primene 0,25 mg digoksina istovremeno sa 100 mg sitagliptina dnevno tokom 10 dana, AUC digoksina u plazmi se prosečno povećao za 11%, a $C_{max}$ za 18%. Ne preporučuje se korekcija doze digoksina. Međutim, kada se istovremeno primenjuju sitagliptin i digoksin, treba pratiti pacijente koji su izloženi riziku od toksičnosti digoksina.

Podaci dobijeni *in vitro* navode na zaključak da sitagliptin ne inhibira niti indukuje izoenzime CYP450. Sitagliptin u kliničkim studijama nije značajno izmenio farmakokinetiku metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, varfarina ili oralnih kontraceptiva, pružajući *in vivo* dokaz o maloj sklonosti ka izazivanju interakcija sa supstratima CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i organskim katjonskim transporterom (OCT). Sitagliptin može biti blagi inhibitor p-glikoproteina *in vivo*.

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema adekvatnih podataka o upotrebi sitaglitpina kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost kod velikih doza sitagliptina (videti odeljak 5.3).

Ograničeni podaci navode na zaključak da se metformin kod trudnica ne dovodi u vezu sa povećanim rizikom od kongenitalnih deformacija. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne uticaje tokom trudnoće, razvoja embriona i fetusa, porođaja i postnatalnog razvoja (videti i odeljak 5.3).

Lek Maymetsi ne treba koristiti u toku trudnoće. Ukoliko pacijentkinja želi da zatrudni ili ako zatrudni, treba prekinuti terapiju lekom i što pre preći na insulinsku terapiju.

Dojenje
Ispitivanja kombinacije aktivnih supstanci leka Maymetsi nisu vršena na životinjama u periodu laktacije. U studijama spovedenim sa pojedinačnim aktivnim supstancama, pokazano je da se i sitagliptin i metformin izlučuju u mleko pacova. Metformin se u malim količinama izlučuje u humano mleko. Nije poznato da li se sitagliptin izlučuje u humano mleko. Lek Maymetsi se zato ne sme koristiti kod žena koje doje (videti odeljak 4.3).

Plodnost
Podaci iz studija na životinjama ne ukazuju na to da sitagliptin utiče na plodnost kod mužjaka i ženki. Podaci na ljudima nisu dostupni.

## 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Maymetsi nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama treba uzeti u obzir da su prilikom primene sitagliptina prijavljene vrtoglavica i pospanost.

Osim toga, pacijente treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kada se lek Maymetsi koristi u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree ili sa insulinom.

## 4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila
Nisu sprovedena terapijska klinička ispitivanja sa sitagliptin/metformin kombinacijom, ali je utvrđena bioekvivalencija leka sitagliptin/metformin i istovremeno primenjenih tableta sitagliptina i metformina, pojedinačno (videti odeljak 5.2).
Prijavljene su ozbiljne neželjene reakcije, uključujući pankreatitis i reakcije preosetljivosti. Zabeležena je hipoglikemija kada je lek primenjivan u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree (13,8%) i insulinom (10,9%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

*Sitagliptin i metformin*

Neželjene reakcije su navedene u nastavku teksta na osnovu preporučene terminologije MedDRA, prema klasama sistema organa i apsolutnoj učestalosti (Tabela 1). Učestalosti se definišu kao: veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10); povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100); retko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); veoma retko (< 1/10 000) i nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

**Tabela 1. Učestalost neželjenih reakcija utvrđena u placebom-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima samih sitagliptina i metformina i u periodu nakon stavljanja leka u promet**

| **Neželjena reakcija** | **Učestalost neželjenih reakcija** |
|---|---|
| | |
| **Poremećaji krvi i limfnog sistema** | |
| trombocitopenija | retko |
| | |
| **Poremećaji imunskog sistema** | |
| reakcije preosetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije[*,†] | nepoznate učestalosti |
| | |
| **Poremećaji metabolizma i ishrane** | |
| hipoglikemija[†] | često |
| smanjenje vrednosti / nedostatak vitamina B12 [†] | često |
| | |
| **Poremećaji nervnog sistema** | |
| somnolencija | povremeno |
| | |
| **Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji** | |
| intersticijalna bolest pluća[*] | nepoznate učestalosti |
| | |
| **Gastrointestinalni poremećaji** | |
| dijareja | povremeno |
| mučnina | često |
| flatulencija | često |
| konstipacija | povremeno |
| bol u gornjem delu abdomena | povremeno |
| povraćanje | često |
| akutni pankreatitis [*,†,‡] | nepoznate učestalosti |
| hemoragijski i nekrotizirajući pankreatitis sa smrtnim ishodom ili bez smrtnog ishoda[*,†] | nepoznate učestalosti |
| | |
| **Poremaćaji kože i potkožnog tkiva** | |
| pruritus[*] | povremeno |
| angioedem[*,†] | nepoznate učestalosti |
| osip[*,†] | nepoznate učestalosti |
| urtikarija[*,†] | nepoznate učestalosti |
| kožni vaskulitis[*,†] | nepoznate učestalosti |
| eksfolijativne promene na koži uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom[*,†] | nepoznate učestalosti |
| bulozni pemfigoid[*] | nepoznate učestalosti |
| | |
| **Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva** | |
| artralgija[*] | nepoznate učestalosti |
| mijalgija[*] | nepoznate učestalosti |

| | |
|---|---|
| bol u ekstremitetima* | nepoznate učestalosti |
| bol u leđima* | nepoznate učestalosti |
| artropatija* | nepoznate učestalosti |
| | |
| **Poremećaji bubrega i urinarnog sistema** | |
| poremećaj funkcije bubrega* | nepoznate učestalosti |
| akutna bubrežna insuficijencija* | nepoznate učestalosti |

* Neželjene reakcije su uočene u postmarketinškom praćenju nakon stavljanja leka u promet.
† **Videti odeljak 4.4.**
‡ Videti u tekstu ispod *TECOS Kardiovaskularna studija bezbednosti.*

Opis pojedinih neželjenih reakcija
Neke neželjene reakcije su zabeležene mnogo češće u ispitivanjima prilikom kombinovane primene sitagliptina i metformina sa drugim antidijabeticima, nego u ispitivanjima sa primenom samo ove kombinacije. To je uključivalo hipoglikemiju (učestalost je veoma česta kod primene sa derivatima sulfoniluree ili insulinom), konstipaciju (česta sa derivatima sulfoniluree), periferni edem (često sa pioglitazonom) i glavobolju i suva usta (povremeno sa insulinom).

*Sitagliptin*
U ispitivanjima sitagliptina primenjenog u vidu monoterapije u dozi od 100 mg jednom dnevno (u poređenju sa placebom), zabeležene neželjene reakcije bile su glavobolja, hipoglikemija, konstipacija i vrtoglavica.
Neželjene reakcije, koje su uključivale infekcije gornjeg respiratornog trakta i nazofaringitis, zabeležene su kod 5% ispitivanih pacijenata. Pored toga, osteoartritis i bol u ekstremitetima zabeleženi su sa povremenom učestalošću (kod pacijenata koji su primali sitagliptin učestalost je bila veća za (> 0,5%, nego kod pacijenata u kontrolnoj grupi).

*Metformin*
Gastrointestinalni simptomi su bili prijavljivani veoma često u kliničkim ispitivanjima i prilikom postmarketinškog praćenja primene metformina. Gastrointestinalni simptomi kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalni bol i gubitak apetita javljaju se mnogo češće prilikom uvođenja terapije i u većini slučajeva nestaju spontano tokom dalje primene leka. Ostale neželjene reakcije udružene sa primenom metformina uključuju metalni ukus u ustima (često); laktoacidozu, poremećaje funkcije jetre, hepatitis, urtikariju, eritem i pruritus (veoma retko). Kategorije učestalosti zasnovane su na podacima koje se nalaze u Sažetku karakteristika leka za metformin koji je dostupan u Evropskoj Uniji.

Pedijatrijska populacija
U kliničkim ispitivanjima kombinacije metformin/sitagliptin sprovedenim kod pedijatrijskih pacijenata sa dijabetesom tipa 2 uzrasta od 10 do 17 godina, profil neželjenih reakcija je generalno bio uporediv sa neželjenim reakcijama uočenim kod odraslih pacijenata. Kod pedijatrijskih pacijenata koji jesu ili nisu primali insulin, upotreba sitagliptina je bila povezana sa povećanim rizikom od hipoglikemije.

*TECOS Kardiovaskularna studija bezbednosti*
Ispitivanje koje se bavilo kariovaskularnim ishodima prilikom primene sitagliptina (engl. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin,* TECOS) je uključivalo 7332 pacijenta na terapiji sitagliptinom, 100 mg dnevno, (ili 50 mg dnevno ako je bazična GFR bila ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 $m^2$), i 7339 pacijenata koji su dobijali placebo u praćenoj populaciji. Obe terapije su bile dodate standardnoj terapiji u cilju postizanja regionalnih standardnih vrednosti $HbA_{1c}$ i faktora kardiovaskularnog (KV) rizika. Ukupna incidenca ozbiljnih neželjenih reakcija je bila približno ista kod pacijenata na terapiji sa sitagliptinom i pacijenata na placebu.

U praćenoj populaciji, među pacijentima koji su primali insulin i/ili derivate sulfoniluree kao osnovnu terapiju, incidenca teške hipoglikemije je bila 2,7% kod pacijenata na terapiji sitagliptinom i 2,5% kod pacijenata koji su primali placebo; među pacijentima koji nisu primali insulin i/ili derivate sulfoniluree kao osnovnu terapiju, incidenca teške hipoglikemije je bila 1,0% kod pacijenata na terapiji

sitagliptinom i 0,7% kod pacijenata koji su primali placebo. Incidenca potvrđenih događaja udruženih sa pankreatitisom je bila 0,3% kod pacijenata na terapiji sitagliptinom i 0,2% kod pacijenata koji su primali placebo.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

### 4.9. Predoziranje

Tokom kontrolisanih kliničkih studija kod zdravih ispitanika, primenjivane su pojedinačne doze sitagliptina do 800 mg. U jednoj studiji su primećena minimalna povećanja QTc, za koja se smatra da nisu klinički relevantna, pri primeni doze od 800 mg sitagliptina. Nema iskustva sa dozama preko 800 mg u kliničkim studijama. U ispitivanjima više doza (faza 1), nisu primećene dozno-zavisne neželjene reakcije sitagliptina pri primeni doza do 600 mg/dan tokom perioda od najviše10 dana i doza do 400 mg/dan tokom perioda od najviše 28 dana.

Visoke doze metformina (ili već postojeći rizici od laktoacidoze) mogu dovesti do laktoacidoze koja predstavlja hitan medicinski slučaj i mora se lečiti u bolnici. Hemodijaliza je najefikasniji način odstranjivanja laktata i metformina.

U kliničkim studijama, oko 13,5% doze je odstranjeno u toku tročasovne do četvoročasovne hemodijalize. Može se razmotriti produžena hemodijaliza ukoliko je klinički opravdano. Nije poznato da li se sitagliptin može odstraniti peritonealnom dijalizom.

U slučaju predoziranja treba preduzeti uobičajene pomoćne mere, odnosno ukloniti neresorbovan materijal iz gastroitestinalnog trakta, uvesti kliničko praćenje (uključujući i EKG) i po potrebi pomoćnu terapiju.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici); kombinacije lekova koji snižavaju glukozu u krvi za oralnu primenu.
**ATC šifra:** A10BD07

Lek Maymetsi je kombinacija dva antihiperglikemika sa komplementarnim mehanizmima dejstva sa ciljem poboljšanja kontrole glikemije kod pacijenata sa dijabetesom tip 2: sitagliptin, inhibitor dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4) i metformin-hidrohlorid, lek iz klase bigvanida.

Sitagliptin
*Mehanizam dejstva:*
Sitagliptin-fosfat predstavlja oralno aktivan, snažan i veoma selektivan inhibitor enzima dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4) za lečenje dijabetesa tip 2. DPP-4 inhibitori su klasa lekova koji deluju kao

pojačivači inkretina.
Inhibiranjem enzima DPP-4, sitagliptin povećava nivo dva poznata aktivna hormona inkretina, glukagon sličnog peptida 1 (GLP-1) i insulinotropnog polipeptida zavisnog od glukoze (GIP). Inkretini su deo endogenog sistema uključenog u fiziološku regulaciju homeostaze glukoze. Kada su koncentracije glukoze u krvi u fiziološkim granicama ili povišene, GLP-1 i GIP povećavaju sintezu insulina i njegovo oslobađanje iz beta ćelija pankreasa. GLP-1 takođe smanjuje i izlučivanje glukagona iz alfa ćelija pankreasa, što dovodi do smanjene proizvodnje glukoze u jetri. Kada je koncentracija glukoze u krvi niska, ne pojačava se oslobađanje insulina i ne sprečava se izlučivanje glukagona. Sitagliptin je snažan i vrlo selektivan inhibitor enzima DPP-4 i u terapijskim koncentracijama ne inhibira srodne enzime DPP-8 ili DPP-9. Sitagliptin se po hemijskoj strukturi i farmakološkom dejstvu razlikuje od analoga GLP-1, insulina, derivata sulfoniluree ili meglitinida, bigvanida, agonista peroksizom proliferator-aktiviranih γ receptora (PPARγ), inhibitora alfa-glukozidaze i analoga amilina.
U dvodnevnoj studiji na zdravim osobama, sitagliptin je povećao koncentracije aktivnog GLP-1, dok je metformin povećao koncentracije aktivnog i ukupnog GLP-1 do sličnih granica. Istovremena primena sitagliptina i metformina je pokazala zbirni efekat na koncentracije aktivnog GLP-1. Sitagliptin, ali ne i metformin, povećao je koncentracije aktivnog GIP.

*Klinička efikasnost i bezbednost*
Sveukupno gledavši, sitagliptin je poboljšao kontrolu glikemije kada se koristio kao monoterapija ili u kombinovanoj terapiji.

Sitagliptin je kao monoterapija u kliničkim ispitivanjima poboljšao kontrolu glikemije uz znatno smanjenje hemoglobina $A_{1c}$ ($HbA_{1c}$) i natašte i postprandijalne glukoze. Smanjenje koncentracije glukoze pri gladovanju u plazmi (engl. *fasting plasma glucose*, FPG) uočeno je tokom 3. nedelje, u prvoj vremenskoj tački u kojoj je merena FPG. Incidenca hipoglikemije uočena kod pacijenata lečenih sitagliptinom bila je slična kao i kod pacijenata koji su uzimali placebo. Nije bilo povećanja telesne mase uz terapiju sitagliptinom u odnosu na početne vrednosti. Uočeno je poboljšanje surogat pokazatelja funkcije beta ćelija, uključujući i HOMA-β (Model procenjivanja homeostaze β, engl. *Homeostasis Model Assessment-β*), odnosa proinsulina i insulina, i izmerenih vrednosti osetljivosti beta ćelija na osnovu često uzimanih uzoraka za ispitivanje podnošljivosti obroka.

Studije sitagliptina u kombinaciji sa metforminom
Sitagliptin je omogućio znatno poboljšanje glikemijskih parametara u odnosu na placebo u 24-nedeljnoj placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji u cilju evaluacije efikasnosti i bezbednosti dodatka sitagliptina od 100 mg jednom dnevno postojećoj terapiji metforminom. Promena početnih vrednosti telesne mase kod pacijenata lečenih sitagliptinom bila je slična kao i kod pacijenata iz placebo grupe. U ovoj studiji je prijavljena slična incidenca hipoglikemije kod pacijenata lečenih sitagliptinom i kod pacijenata koji su primali placebo.

Sitagliptin od 50 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa metforminom (500 mg ili 1000 mg dva puta dnevno) omogućio je znatno poboljšanje glikemijskih parametara u odnosu na obe monoterapije, u 24-nedeljnoj placebom kontrolisanoj faktorijalnoj studiji inicijalne terapije. Smanjenje telesne mase kod kombinacije sitagliptina i metformina bilo je slično kao i ono uočeno kod metformina kao monoterapije ili placeba; kod pacijenata na sitagliptinu kao monoterapiji nije bilo promene u odnosu na početne vrednosti. Incidenca hipoglikemije bila je slična u svim terapijskim grupama.

Studija sitagliptina u kombinaciji sa metforminom i derivatima sulfoniluree
Osmišljena je 24-nedeljna placebo kontrolisana studija u cilju evaluacije efikasnosti i bezbednosti sitagliptina (100 mg jednom dnevno) dodatog glimepiridu (kao monoterapiji ili u kombinaciji sa metforminom). Dodavanjem sitagliptina glimepiridu i metforminu omogućeno je znatno poboljšanje glikemijskih parametara. Pacijenti lečeni sitagliptinom imali su umereno povećanje telesne mase (+1,1 kg) u odnosu na pacijente koji su dobijali placebo.

Studija sitagliptina u kombinaciji sa metforminom i PPARγ agonistom
26-nedeljna placebom kontrolisana studija koja je za cilj imala da proceni efikasnost i bezbednost sitagliptina (100 mg jednom dnevno) kada se daje u kombinaciji sa pioglitazonom i metforminom.

Dodavanje sitagliptina kombinaciji pioglitazon i metformin dovelo je do značajnog poboljšanja glikemijskih parametara. Promena telesne mase u odnosu na početnu bila je slična kod pacijenata lečenih sitagliptinom u odnosu na placebo. Učestalost hipoglikemije je takođe bila slična kod pacijenata lečenih sitagliptinom u odnosu na placebo.

Studija sitagliptina u kombinaciji sa metforminom i insulinom
Osmišljena je 24-nedeljna placebo kontrolisana studija u cilju evaluacije efikasnosti i bezbednosti sitagliptina (100 mg jednom dnevno) dodatog insulinu (u stabilnoj dozi za period on najmanje 10 nedelja) sa ili bez metformina (najmanje 1500 mg). Kod pacijenata koji uzimaju " pre-mixed" insulin, srednja dnevna doza iznosila je 70,9 U/dnevno, dok je kod pacijenata koji uzimaju "non-pre-mixed" (srednjedelujući ili dugodelujući) insulin, srednja dnevna doza iznosila 44,3 U/dnevno. Podaci dobijeni od 73% pacijenata koji su uzimali metformin prikazani su u Tabeli 2. Dodavanjem sitagliptina terapiji insulinom omogućeno je znatno poboljšanje glikemijskih parametara. Promena telesne mase u odnosu na početnu je bila slična u obe grupe.

**Tabela 2: HbA1c rezultati u placebom kontrolisanim studijama kombinovane terapije sitagliptina i metformina***

| **Studija** | **Srednji početni $HbA_{1c}$ (%)** | **Srednja vrednost promene u odnosu na početni $HbA_{1c}$ (%)** | **Srednja vrednost promene HbA1c (%) nakon korekcije u odnosu na placebo (95% CI)** |
|---|---|---|---|
| Sitagliptin od 100 mg jednom dnevno dodat postojećoj terapiji metforminom‖ (N = 453) | 8,0 | -0,7† | -0,7†‡ (-0,8, -0,5) |
| Sitagliptin od 100 mg jednom dnevno dodat postojećoj terapiji glimepiridom+metforminom‖ (N = 115) | 8,3 | -0,6† | -0,9†‡ (-1,1, -0,7) |
| Sitagliptin od 100 mg jednom dnevno dodat postojećoj terapiji pioglitazonom+metforminom┌ (N = 152) | 8,8 | -1,2† | -0,7†‡ (-1,0, -0,5) |
| Sitagliptin od 100 mg jednom dnevno dodat postojećoj terapiji insulinom+metforminom‖ (N = 223) | 8,7 | -0,7§ | -0,5§‡ (-0,7, -0,4) |
| Početna terapija (dva puta dnevno)‖: sitagliptin od 50 mg + metformin od 500 mg (N = 183) | 8,8 | -1,4† | -1,6†‡ (-1,8, -1,3) |
| Početna terapija (dva puta dnevno)‖: sitagliptin od 50 mg + metformin od 1000 mg (N = 178) | 8,8 | -1,9† | -2,1†‡ (-2,3, -1,8) |

* Populacija svih lečenih pacijenata (*intention-to-treat* analiza).
† Najmanji srednji kvadrati korigovani za status antihiperglikemijske terapije i početnu vrednost.
‡ $p < 0,001$ u odnosu na placebo ili placebo + kombinovana terapija.
‖ $HbA_{1c}$ (%) u 24 nedelji.
ᵣ $HbA_{1c}$ (%) u 26 nedelji.
§ Srednje vrednosti najmanjih kvadratnih grešaka prilagođenih s obzirom na primenu insulina pri 1. poseti ("pre-mixed" prema "non-pre-mixed" [srednjedelujući ili dugodelujući insulin]), i vrednosti na početku terapije.

Dejstvo sitagliptina je bilo slično glipizidu u smanjivanju $HbA_{1c}$ (-0,7% srednje promene u odnosu na početne vrednosti u 52. nedelji, uz početni $HbA_{1c}$ od oko 7,5% u obe grupe) u 52-nedeljnoj studiji kojom se vršilo upoređivanje efikasnosti i bezbednosti dodavanja sitagliptina od 100 mg jednom dnevno ili glipizida (leka na bazi derivata sulfoniluree) kod pacijenata sa neadekvatnom kontrolom glikemije koji su bili na monoterapiji metforminom. Srednja doza glipizida koja se koristila u kontrolnoj grupi iznosila je 10 mg na dan, a oko 40% pacijenata je u toku čitave studije zahtevalo dozu glipizida ≤ 5 mg na dan. Međutim, više pacijenata je prekinulo terapiju usled neefikasnosti u grupi sa sitagliptinom nego u grupi sa glipizidom. Pacijenti lečeni sitagliptinom pokazivali su znatno smanjenje srednje vrednosti telesne mase u odnosu na početne vrednosti (-1,5 kg) u odnosu na značajno povećanje telesne mase kod pacijenata koji su dobijali glipizid (+1,1 kg). Primenom sitagliptina u ovoj studiji poboljšani su odnos proinsulina i insulina, marker efikasnosti sinteze i oslobađanja insulina, a pogoršani su primenom glipizida. Incidenca hipoglikemije u grupi sa sitagliptinom (4,9%) bila je znatno manja u odnosu na incidencu hipoglikemije u grupi sa glipizidom (32,0%).

24- nedeljno placebom kontrolisano ispitivanje, koje je uključivalo 660 pacijenata, dizajnirano je kako bi se procenio stepen uštede insulina i bezbednost primene sitagliptina (u dozi 100 mg jednom dnevno) kada je korišćen kao dodatna terapija terapiji insulinom glarginom, sa ili bez metformina (najmanja doza 1500 mg) u toku intenziviranja insulinske terapije. Kod pacijenata koji su uzimali metformin, početne vrednosti HbA1c su bile 8,70%, a početna doza insulina je bila 37 IU/dnevno. Pacijentima je data instrukcija da titriraju dozu insulina glargina na osnovu vrednosti glukoze natašte, određene u uzorku krvi iz prsta. Među pacijentima koji su primali metformin, u 24. nedelji, povećanje dnevne doze insulina je bilo 19 IU/dnevno kod pacijenata na terapiji sitagliptinom i 24 IU/dnevno kod pacijenata koji su dobijali placebo. Smanjenje vrednosti $HbA_{1c}$ kod pacijenata na terapiji sitagliptinom, metforminom i insulinom je bilo -1,35% u poređenju sa -0,90% kod pacijenata na terapiji placebom, metforminom i insulinom, razlika od -0,45% [95%CI: -0,62, -0.29]. Učestalost pojave hipoglikemije je bila 24,9% kod pacijenata na terapiji sitagliptinom, metforminom i insulinom i 37,8% kod pacijenata na terapiji placebom, metforminom i insulinom. Razlika je uglavnom posledica većeg procenta pacijenata u placebo grupi koji su doživeli tri ili više epizoda hipoglikemije (9,1 prema 19,8%). Nema razlike u učestalosti pojave teških hipoglikemija.

Metformin

*Mehanizam dejstva*

Metformin je bigvanid sa antihiperglikemijskim dejstvom koji snižava i bazalnu i postprandijalnu koncentraciju glukoze u plazmi. On ne stimuliše lučenje insulina i zato ne izaziva hipoglikemiju.

Metformin može da deluje preko tri mehanizma:
- smanjenjem proizvodnje glukoze u jetri inhibiranjem glukoneogeneze i glikogenolize
- u mišićima, umerenim povećavanjem osetljivosti na insulin, poboljšanjem perifernog preuzimanja i korišćenja glukoze
- odlaganjem resorpcije glukoze u crevima.

Metformin stimuliše intracelularnu sintezu glikogena delovanjem na glikogen sintazu. Metformin povećava transportni kapacitet specifičnih tipova membranskih transportera glukoze (GLUT-1 i GLUT-4).

*Klinička efikasnost i bezbednost*

Metformin kod ljudi ima povoljan uticaj na metabolizam masti, nezavisno od njegovog uticaja na glikemiju. U kontrolisanim kliničkim studijama srednjeg ili dugog trajanja pri terapijskim dozama, pokazalo se da metformin snižava nivo ukupnog holesterola, LDL holesterola i nivo triglicerida.

Prospektivnom randomizovanom (UKPDS) studijom utvrđena je dugoročna korist od intenzivne

kontrole glukoze u krvi kod dijabetesa tip 2. Analiza rezultata kod pacijenata sa prekomernom telesnom masom lečenih metforminom nakon neuspeha dijete kao monoterapije pokazala je:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika svih komplikacija u vezi sa dijabetesom kod grupe koja je dobijala metformin (29,8 događaja/1000 pacijent-godina) u odnosu na dijetu kao monoterapiju (43,3 događaja/1000 pacijent-godina), p = 0,0023, i u odnosu na grupe sa kombinovanom terapijom derivatom sulfoniluree i monoterapiju insulinom (40,1 događaj/1000 pacijent-godina), p = 0,0034
- značajno smanjenje apsolutnog rizika smrtnosti uzrokovane dijabetesom: metformin 7,5 događaja/1000 pacijent-godina, samo dijeta 12,7 događaja/1000 pacijent-godina), p = 0,017
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: metformin 13,5 događaja/1000 pacijent-godina u odnosu na dijetu kao monoterapiju 20,6 događaja/1000 pacijent- godina) (p = 0,011) i u odnosu na grupe sa kombinovanom terapijom derivatom sulfoniluree i monoterapijom insulinom 18,9 događaja/1000 pacijent-godina) (p = 0,021)
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin (11 događaja/1000 pacijent-godina), samo dijeta 18 događaja/1000 pacijent-godina) (p = 0,01).

Studija TECOS je bila randomizovana studija na 14 671 pacijentu u *intention-to- treat* populaciji sa $HbA_{1c} \geq 6,5$ do 8,0% sa ustanovljenim KV rizicima, koji su primali sitagliptin (7332) 100 mg dnevno (ili 50 mg dnevno ako je bazični eGFR bio $\geq 30$ i $< 50$ ml/min/1,73 $m^2$) ili placebo (7339), što je uključeno u uobičajeno praćenje regionalnih standarda $HbA_{1c}$ i KV faktora rizika. Pacijenti sa eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 $m^2$ nisu bili uključeni u studiju. Studija je uključivala 2004 pacijenta starosti $\geq 75$ i 3324 pacijenta sa renalnom insuficijencijom (eGFR $< 60$ ml/min/1,73 $m^2$).

Tokom studije, ukupna procenjena srednja vrednost (SD) razlike vrednosti $HbA_{1c}$ između grupe lečene sitagliptinom i one koja je primala placebo iznosila je 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

Primarni kardiovaskularni parametar praćenja je bio kombinacija pojave kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda ili hospitalizacije zbog nestabilne angine.Sekundarni kardiovaskularni parametar praćenja je obuhvatao pojavu kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda; pojavu pojedinih događaja primarnog parametra praćenja ispitivanja; smrt bez obzira na uzrok i hospitalizaciju zbog kongestivne srčane insuficijencije.

Nakon medijane praćenja od 3 godine, sitagliptin koji je dodat uobičajenom lečenju nije povećao rizik od velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja ili od hospitalizacije zbog srčane insuficijencije, u poređenju sa uobičajenim lečenjem bez sitagliptina, kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 (Tabela 3).

**Tabela 3: Stope objedinjenih kardiovaskularnih ishoda i ključnih sekundarnih ishoda**

| | Sitagliptin 100 mg | | Placebo | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Stopa incidence na 100 pacijent-godina* | N (%) | Stopa incidence na 100 pacijent-godina* | Hazard Ratio (95% CI) | p-vre-dnost.† |
| **Analiza u populaciji pacijenta predviđenoj za lečenje (engl. *Intention-to-Treat Population*)** | | | | | | |
| **Broj pacijenata** | **7332** | | **7339** | | | |
| **Primarni složeni parametar praćenja** (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 (0,89–1,08) | < 0,001 |
| **Sekundarni složeni parametar praćenja** (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 (0,89 – 1,10) | < 0,001 |
| **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 kog uzroka | 547 (7,5) | 2,5 | 537 (7,3) | 2,5 | 1,01 (0,90 – 1,14) | 0,875 |
| Hospitalizacija zbog srčane insuficijencije‡ | 228 (3,1) | 1,1 | 229 (3,1) | 1,1 | 1,00 (0,83 – 1,20) | 0,983 |

* Stopa incidence na 100 pacijent-godina izračunava se kao 100 × (ukupan broj pacijenata koji imaju ≥ 1 događaja tokom ukupne izloženosti po ukupnom broju pacijent-godina praćenja).
† Zasnivano na *Cox*-ovom modelu stratificiranom prema regijama. Za kombinovani parametar praćenja, p-vrednosti odgovaraju ispitivanju neinferiornosti kojim se želi dokazati da je odnos rizika manji od 1,3. Za sve ostale parametre praćenja, p-vrednosti odgovaraju ispitivanju razlika u vrednosti odnosa rizika.
‡ Analiza hospitalizacije zbog srčane insuficijencije prilagođena je anamnezi srčane insuficijencije na početku ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja sa referentnim lekom koji sadrži sitagliptin i metformin, u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa dijabetes melitusom tip 2 (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

Bezbednost i efikasnost dodavanja sitagliptina, kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 10 do 17

godina, sa dijabetesom tipa 2 i neadekvatnom kontrolom glikemije, na terapiji metforminom sa ili bez insulina, procenjene su u dve studije tokom 54 nedelje. Vršeno je upoređivanje dodavanja sitagliptina (primenjenog kao sitagliptin u kombinaciji sa metforminom ili kao sitagliptin u kombinaciji sa metforminom sa produženim oslobađanjem (engl. *extended release*, XR)) sa dodavanjem placeba metforminu ili metforminu sa produženim oslobađanjem.

Dok je superiornost smanjenja $HbA_{1c}$ prikazana za sitagliptin u kombinaciji sa metforminom/sitagliptin u kombinaciji sa metforminom XR, u odnosu na metformin u 20. nedelji, u objedinjenoj analizi ove dve studije, rezultati pojedinačnih studija nisu dosledni. Štaviše nije primećena veća efikasnost za sitagliptin u kombinaciji sa metforminom/ sitagliptin u kombinaciji sa metforminom XR u poređenju sa metforminom u 54. nedelji. Stoga se kombinacija metformin/ sitagliptin ne sme primenjivati kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 10 do 17 godina, zbog nedovoljne efikasnosti (za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji videti odeljak 4.2).

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Sitagliptin/metformin
Studija bioekvivalencije kod zdravih ispitanika pokazala je da su tablete leka sitagliptin/metformin-hidrohlorid u kombinaciji, bioekvivalentne istovremenoj primeni sitagliptin-fosfata i metformin-hidrohlorida kao pojedinačnih tableta.

*U nastavku teksta navode se farmakokinetičke osobine pojedinačnih aktivnih supstanci leka Maymetsi.*

Sitagliptin
*Resorpcija*
Sitagliptin se brzo resorbovao nakon oralne primene doze od 100 mg kod zdravih ispitanika, uz dostizanje maksimalne koncentracije u plazmi (medijana $T_{max}$) u periodu od 1 do 4 sata nakon uzimanja doze, srednja AUC sitagliptina u plazmi iznosila je 8,52 mikroM h, $C_{max}$ je iznosila 950 nanoM. Apsolutna bioraspoloživost sitagliptina iznosi oko 87%. Pošto istovremena primena obroka bogatog mastima uz sitagliptin nije imala uticaja na farmakokinetiku, sitagliptin se može primenjivati uz hranu ili bez nje.

AUC sitagliptina u plazmi se povećavao proporcionalno dozi. Proporcionalnost u odnosu na dozu nije utvrđena kod $C_{max}$ i $C_{24hr}$ ($C_{max}$ se povećala više nego proporcionalno dozi, a $C_{24hr}$ se povećala manje nego proporcionalno dozi).

*Distribucija*
Srednja vrednost volumena distribucije u stanju ravnoteže nakon primene jedne intravenske doze sitagliptina od 100 mg kod zdravih ispitanika iznosila je oko 198 litara. Deo sitagliptina koji se reverzibilno vezuje za proteine plazme je mali (38%).

*Biotransformacija*
Sitagliptin se primarno eliminiše urinom u neizmenjenom obliku, a metabolizam predstavlja sporedni put eliminacije. Oko 79% sitagliptina se izlučuje u urinu u neizmenjenom obliku.

Oko 16% radioaktivnosti se izlučivalo u obliku metabolita sitagliptina nakon oralne doze [$^{14}$C]sitagliptina. Otkriveno je šest metabolita u tragovima i ne očekuje se da će oni doprineti inhibitornom dejstvu sitagliptina na DPP-4 u plazmi. Studije *in vitro* ukazale su da je CYP3A4 primarni enzim odgovoran za ograničeni metabolizam sitagliptina, uz pomoć CYP2C8.

Podaci dobijeni *in vitro* pokazali su da sitagliptin nije inhibitor CYP izoenzima CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ili 2B6 i da nije induktor CYP3A4 i CYP1A2.

*Eliminacija*
Oko 100% primenjene radioaktivnosti se izlučivalo preko fecesa (13%) ili urina (87%) u periodu od jedne nedelje nakon primene oralne doze [$^{14}$C]sitagliptina kod zdravih ispitanika. Prividno krajnje

poluvreme eliminacije($t_{1/2}$) nakon oralne doze sitagliptina od 100 mg iznosilo je oko 12,4 sata. Sitagliptin se minimalno akumulira tek kod više doza. Renalni klirens je iznosio oko 350 ml/min.

Eliminacija sitagliptina se primarno odvija putem renalne ekskrecije i obuhvata aktivnu tubularnu sekreciju. Sitagliptin je supstrat za humani organski anjonski transporter-3 (hOAT-3), koji može biti uključen u renalnu eliminaciju sitagliptina. Nije utvrđen klinički značaj hOAT-3 u transportu sitagliptina. Sitagliptin je i supstrat p-glikoproteina, koji takođe može biti uključen u posredovanje renalne eliminacije sitagliptina. Međutim, ciklosporin, inhibitor p-glikoproteina, nije smanjio renalni klirens sitagliptina. Sitagliptin nije supstrat za transportere OCT2, OAT1 ili PEPT1/2. Sitagliptin *in vitro* nije inhibirao OAT3 (IC50 = 160 mikroM) ili p-glikoproteinom (do 250 mikroM) posredovani transport pri terapijski relevantnim koncentracijama u plazmi. Sitagliptin je u kliničkoj studiji imao mali uticaj na koncentracije digoksina što je ukazivalo da sitagliptin može biti blagi inhibitor p-glikoproteina.

*Posebne grupe pacijenata*
Farmakokinetika sitagliptina bila je generalno slična kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa dijabetesom tip 2.

*Oštećenje funkcije bubrega*
Otvorena studija pojedinačne doze sprovedena je u cilju evaluacije farmakokinetike smanjene doze sitagliptina (50 mg) kod pacijenata sa varijabilnim stepenom hroničnog oštećenja funkcije bubrega u odnosu na normalne zdrave kontrolne ispitanike. Studija je obuhvatala pacijente sa blagim, umerenim i teškim oštećenjima funkcije bubrega, kao i pacijente sa završnom fazom oboljenja bubrega (ESRD) na hemodijalizi. Dodatno, uticaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku sitagliptina kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i to blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući ESRD) je bio procenjen korišćenjem populacione farmakokinetičke analize.

U poređenju sa zdravim kontrolnim ispitanicima, AUC sitagliptina u plazmi je bio povećan približno 1,2 puta kod pacijenata sa blagim (GFR ≥ 60 do < 90 ml/min) i 1,6 puta kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 45 do < 60 ml/min). Ovaj porast nije klinički značajan i zato nije potrebno prilagođavanje doze kod ovih pacijenata.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 30 do < 45 ml/min) primećeno je približno dvostruko povećanje AUC sitagliptina u plazmi, a kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min) i kod pacijenata sa ESRD na hemodijalizi, primećeno je približno četvorostruko povećanje AUC u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike. Sitagliptin se umereno odstranjivao hemodijalizom (13,5% u toku tročasovne do četvoročasovne hemodijalize koja počinje 4 sata nakon primenjene doze).

*Oštećenje funkcije jetre*
Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor ≤ 9) nije neophodna korekcija doze sitagliptina. Nema kliničkog iskustva sa pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor > 9). Međutim, pošto se sitagliptin primarno eliminiše preko bubrega, ne očekuje se da teško oštećenje funkcije jetre utiče na farmakokinetiku sitagliptina.

*Stariji pacijenti*
Nije potrebna korekcija doze u zavisnosti od životnog doba. Sudeći po podacima iz populacione farmakokinetičke studije faze I i faze II, životno doba nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku sitagliptina.
Koncentracije sitagliptina u plazmi bile su približno 19% više kod starijih ispitanika (od 65 do 80 godina) nego kod mlađih ispitanika.

*Pedijatrijska populacija*
Farmakokinetika sitagliptina (pojedinačne doze od 50 mg, 100 mg ili 200 mg) ispitivana je kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 10 do 17 godina sa dijabetesom tipa 2. U ovoj populaciji, vrednost AUC sitagliptina prilagođena dozi u plazmi je bila približno 18% manja u poređenju sa odraslim

pacijentima sa dijabetesom tipa 2, pri dozi 100 mg. Studije sa sitagliptinom nisu sprovođene kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta ispod 10 godina.

*Ostale grupe pacijenata*
Nisu neophodne korekcije doza u zavisnosti od pola, rase ili indeksa telesne mase (BMI). Sudeći prema kombinovanoj analizi farmakokinetičkih podataka faze I i podataka iz populacione farmakokinetičke studije faze I i faze II, ove karakteristike nisu imale klinički značajan uticaj na farmakokinetiku sitagliptina.

Metformin
*Resorpcija*
$T_{max}$ se dostiže 2,5 sata nakon oralne doze metformina. Apsolutna bioraspoloživost tablete od 500 mg metformina iznosi oko 50-60% kod zdravih ispitanika. Nakon oralne doze neresorbovan deo koji se nalazio u fecesu iznosio je 20-30%.

Resorpcija metformina nakon oralne primene je zasićena i nepotpuna. Pretpostavlja se da je farmakokinetika resorpcije metformina nelinearna. Ravnotežna koncentracija u plazmi dostiže se za 24-48 sati kod uobičajenih doza i rasporeda doziranja metformina i obično iznosi manje od 1 mikrogram/ml. Maksimalna koncentracija metformina u plazmi ($C_{max}$) u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima nije prelazila 5 mikrograma/ml, čak ni pri maksimalnim dozama.

Hrana umanjuje i blago usporava stepen resorpcije metformina. Nakon primene doze od 850 mg primećena je maksimalna koncentracija u plazmi manja za 40%, smanjenje AUC za 25% i produženo vreme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi za 35 minuta. Nije poznat klinički značaj ovih smanjenja.

*Distribucija*
Vezivanje za protein iz plazme je zanemarljivo. Metformin ulazi u eritrocite. Maksimalna koncentracija u krvi je niža od maksimalne koncentracije u plazmi i do njih dolazi skoro u isto vreme. Eritrociti najverovatnije predstavljaju sekundarni prostor distribucije. Srednji volumen distribucije (Vd) bio je u rasponu od 63 do 276 l.

*Biotransformacija*
Metformin se izlučuje u urinu u neizmenjenom obliku. Kod ljudi nisu otkriveni metaboliti.

*Eliminacija*
Renalni klirens metformina iznosi > 400 ml/min, što ukazuje da se metformin eliminiše glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Prividno terminalno poluvreme eliminacije nakon oralne doze iznosi oko 6,5 sati. Kada je oštećena funkcija bubrega, smanjuje se renalni klirens proporcionalno klirensu kreatinina, pa se produžava poluvreme eliminacije što dovodi do povišenih koncentracija metformina u plazmi.

**5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Nisu sprovedene studije sa kombinacijom metformin/sitagliptin na životinjama.
Nije primećena dodatna toksičnost kombinacije metformina i sitagliptina u odnosu na metformin primenjen pojedinačno, u 16-nedeljnim studijama na psima. NOEL (engl. *No Observed Effect Level*) u tim studijama je primećen pri izloženosti sitagliptinu koja je približno 6 puta bila veća od izloženosti kod ljudi i pri izloženosti metforminu koja je bila približno 2,5 veća od izloženosti kod ljudi.

Sledeći podaci predstavljaju saznanja dobijena u studijama koje su sprovođene pojedinačno sa sitagliptinom ili metforminom.

Sitagliptin
Kod glodara je primećena toksičnost po bubrege i jetru pri sistemskoj izloženosti 58 puta većoj od one kod ljudi, a otkriveno je da izloženost 19 puta veća od one kod ljudi, nije imala uticaja. Kod pacova su primećene abnormalnosti sekutića pri izloženosti 67 puta većoj od nivoa kliničke izloženosti; na

osnovu podataka iz 14-nedeljne studije na pacovima, 58 puta veća izloženost je bila bez uticaja. Nije poznat značaj ovih saznanja za ljude. Pri izloženosti oko 23 puta većoj od nivoa kliničke izloženosti, kod pasa su primećeni prolazni fizikalni znaci u vezi sa terapijom, od kojih neki navode na zaključak o neurotoksičnosti, kao što su disanje otvorenih usta, pojačana salivacija, povraćanje penastog belog sadržaja, ataksija, drhtanje, smanjena aktivnost i/ili pogureno držanje. Osim toga, histološki je primećena i veoma blaga ili blaga degeneracija skeletnih mišića pri dozama koje su dovodile do sistemske izloženosti oko 23 puta veće od one kod ljudi. Nivo bez uticaja kod ovog rezultata otkriven je pri izloženosti koja je 6 puta veća od nivoa kliničke izloženosti.

U pretkliničkim studijama nije pokazana genotoksičnost sitagliptina. Sitagliptin nije bio kancerogen kod miševa. Kod pacova je bila povećana incidenca adenoma i karcinoma jetre pri sistemskoj izloženosti 58 puta većoj od izloženosti kod ljudi. Pošto je utvrđena korelacija između hepatotoksičnosti leka i nastanka neoplazija u jetri pacova, pri tako visokoj dozi verovatno je povećana učestalost tumora jetre posledica hroničnog toksičnog delovanja na jetru. Budući da su bezbednosne granice visoke (19 puta veće od koncentracije bez efekta), ove se neoplazije ne smatraju relevantnim za primenu leka kod ljudi.

Kod mužjaka i ženki pacova koji su sitagliptin primali pre i u toku parenja nisu primećeni uticaji na plodnost povezani sa primenom leka.

Sitagliptin nije pokazivao neželjene reakcije u studiji prenatalnog/postnatalnog razvoja koja je sprovedena na pacovima.

Studije reproduktivne toksičnosti pokazale su neznatno povećanu učestalost perinatalnih malformacija povezanih sa primenom leka (nedostatak rebara, hipoplastična ili talasasta rebra) kod mladunčadi pacova pri sistemskoj izloženosti 29 puta većoj od izloženosti koja se postiže kod ljudi. Toksičnost po majku je uočena kod kunića pri 29 puta višem nivou izloženosti nego kod ljudi. Budući da je granica bezbednosti visoka, ova saznanja ne upućuju na to da postoji značajan rizik za reprodukciju kod ljudi. Sitagliptin se u znatnim količinama izlučuje u mleko ženki pacova (odnos mleko/plazma: 4:1).

Metformin
Pretklinički podaci o metforminu zasnovani na konvencionalnim studijama bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenosti i reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

*Jezgro tablete:*
Povidon K30;
Celuloza, mikrokristalna;
Manitol;
Natrijum-laurilsulfat;
Magnezijum-stearat.

*Film tablete:*
Hipromeloza;
Titan-dioksid;
Talk;
Propilenglikol;
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

### 6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

### 6.3. Rok upotrebe

*OPA/Alu/PVC//Alu blister:*
2 godine.

*PVC/PE/PVDC/PE/PVC//Alu blister:*
3 godine.

### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

*OPA/Alu/PVC//Alu blister:*
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.
Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

*PVC/PE/PVDC/PE/PVC//Alu blister:*
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.
Čuvati na temperaturi do 30°C.

### 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

*OPA/Alu/PVC//Alu blister:*
Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Alu/PVC//Alu) sa 14 film tableta, obeležen ili neobeležen sa danima u nedelji (kalendarsko pakovanje).
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 4 blistera od po 14 film tableta (ukupno 56 film tableta) i Uputstvom za lek.

*PVC/PE/PVDC/PE/PVC//Alu blister:*
Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PE/PVDC/PE/PVC//Alu) sa 14 film tableta, obeležen ili neobeležen sa danima u nedelji (kalendarsko pakovanje).
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 4 blistera od po 14 film tableta (ukupno 56 film tableta) i Uputstvom za lek.

### 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## 7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

## 8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Maymetsi, film tablete, 56 x 50 mg/850 mg: 001705697 2026
Maymetsi, film tablete, 56 x 50 mg/1000 mg: 001705963 2026

## 9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 27.07.2021.
Datum obnove dozvole: 19.10.2026.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2026.