

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Dolista[®] Duo, 850 mg+50 mg, film tablete
Dolista[®] Duo, 1000 mg+50 mg, film tablete

INN: metformin, sitagliptin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dolista Duo, 850 mg+50 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 850 mg metformin-hidrohlorida i 50 mg sitagliptina u obliku sitagliptin-hidrohlorid, monohidrata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta jačine 850 mg+50 mg sadrži 13,7 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

Dolista Duo, 1000 mg+50 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 1000 mg metformin-hidrohlorida i 50 mg sitagliptina u obliku sitagliptin-hidrohlorid, monohidrata.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Dolista Duo, 850 mg+50 mg, film tablete

Ovalne, bikonveksne film tablete ružičaste boje, sa utisnutom oznakom "S476" sa jedne strane i bez oznake na drugoj strani, dimenzija približno 20,5 mm x 9,5 mm.

Dolista Duo, 1000 mg+50 mg, film tablete

Ovalne, bikonveksne film tablete smeđe boje, sa utisnutom oznakom "S477" sa jedne strane i bez oznake na drugoj strani, dimenzija približno 21,5 mm x 10,0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Dolista Duo je namenjen za odrasle pacijente sa dijabetes melitusom tip 2.

Lek Dolista Duo je indikovao kao dopuna posebnom režimu ishrane i fizičkoj aktivnosti u cilju poboljšanja kontrole glikemije kod pacijenata kod kojih glikemija nije adekvatno regulisana monoterapijom maksimalnom dozom metformina koju pacijent dobro podnosi, ili kod pacijenata koji su na kombinovanoj terapiji metforminom i sitagliptinom.

Lek Dolista Duo je indikovao kao deo kombinovane terapije sa derivatima sulfoniluree (tj. kao deo trostruke kombinovane terapije), kao dopuna režimu ishrane i fizičkoj aktivnosti kod pacijenata kod kojih glikemija nije adekvatno regulisana terapijom maksimalnim dozama metformina i derivata sulfoniluree koje pacijent dobro podnosi.

Lek Dolista Duo je indikovao i kao deo trostruke kombinovane terapije sa agonistima peroksizom proliferator-aktiviranih gama receptora (PPARGama) (na primer: tiazolidindion) kao dodatak režimu ishrane

i fizičkoj aktivnosti kod pacijenata kod kojih glikemija nije adekvatno regulisana terapijom maksimalnim dozama metformina i PPAR γ agoniste koje pacijent dobro podnosi.

Lek Dolista Duo je, takođe, indikovano kao dopuna terapiji insulinom (tj. kao deo trostruke kombinovane terapije) kao dopuna režimu ishrane i fizičkoj aktivnosti u cilju poboljšanja kontrole glikemije kod pacijenata kod kojih stabilna doza kombinacije insulina i metformina ne dovodi do adekvatne regulacije glikemije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Dozu antihiperглиkemijske terapije lekom Dolista Duo treba individualno odrediti na osnovu trenutnog režima terapije, efikasnosti i podnošljivosti, pri čemu se ne sme prekoračiti maksimalna preporučena dnevna doza od 100 mg sitagliptina.

Odrasli sa očuvanom funkcijom bubrega (GFR \geq 90 mL/min)

Za pacijente sa glikemijom koja nije adekvatno regulisana monoterapijom maksimalnom dozom metformina koju pacijent dobro podnosi

Kod pacijenata kod kojih glikemija nije adekvatno kontrolisana samo metforminom, uobičajena početna doza leka Dolista Duo treba da obezbedi sitagliptin u dozi od 50 mg dva puta dnevno (ukupna dnevna doza 100 mg), i dozu metformina koja se već uzima.

Za pacijente koji se prevode sa istovremene primene metformina i sitagliptina

Kod pacijenata koji se prevode sa istovremene primene sitagliptina i metformina, lek Dolista Duo treba započeti dozama sitagliptina i metformina koje pacijent već uzima.

Za pacijente sa neadekvatno kontrolisanom glikemijom pri dvostrukoj kombinovanoj terapiji maksimalnom podnošljivom dozom metformina i derivatima sulfoniluree

Dozom leka treba obezbediti sitagliptin u dozi od 50 mg dva puta dnevno (ukupna dnevna doza 100 mg) i dozu metformina koja je slična dozi koja se već uzima. Kada se lek Dolista Duo koristi u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree, može biti potrebna niža doza derivata sulfoniluree kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (videti odeljak 4.4).

Za pacijente sa glikemijom koja nije adekvatno regulisana dvostrukom kombinovanom terapijom maksimalnim dozama metformina i PPAR γ agoniste koje pacijent dobro podnosi

Dozom leka Dolista Duo treba obezbediti sitagliptin u dozi od 50 mg dva puta dnevno (ukupna dnevna doza 100 mg) i dozu metformina koja je slična dozi koju pacijent već uzima.

Za pacijente kod kojih glikemija nije adekvatno regulisana dvostrukom kombinovanom terapijom insulinom i sa maksimalnom dozom metformina koju pacijent dobro podnosi.

Dozom leka Dolista Duo treba obezbediti sitagliptin u dozi od 50 mg dva puta dnevno (ukupna dnevna doza 100 mg) i dozu metformina koja je slična dozi koju pacijent već uzima. Pri upotrebi leka Dolista Duo u kombinaciji sa insulinom, može biti potrebno da se smanji doza insulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (videti odeljak 4.4).

Zbog različitih doziranja metformina, lek Dolista Duo je dostupan u jačinama od 50 mg sitagliptina i 850 mg metformin-hidrohlorida ili 1000 mg metformin-hidrohlorida.

Svi pacijenti treba da nastave da se pridržavaju preporučenog režima ishrane uz adekvatnu rasporedelu 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] \geq 60 mL/min). Treba procenjivati GFR pre početka terapije lekovima koji

sadrže metformin i najmanje jednom godišnje posle toga. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od dalje progresije oštećenja funkcije bubrega i kod starijih osoba, funkciju bubrega treba procenjivati češće, na primer svakih 3-6 meseci.

Poželjno je da se maksimalna preporučena dnevna doza metformina podeli na 2-3 dnevne doze. Pre razmatranja uvođenja terapije metforminom kod pacijenata sa GFR < 60 mL/min, treba proveriti faktore koji mogu povećati rizik od laktoacidoze (videti odeljak 4.4).

Ukoliko nije dostupna odgovarajuća jačina leka Dolista Duo, treba koristiti pojedinačne monokomponente umesto fiksne kombinacije doza.

GFR mL/min	Metformin	Sitagliptin
60 - 89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Smanjenje doze se može razmotriti u odnosu na smanjenje funkcije bubrega.	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 kontraindikovano.	Maksimalna dnevna doza je 25 mg.

Oštećenje funkcije jetre

Lek Dolista Duo se ne sme koristiti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Stariji osobe

Pošto se metformin i sitagliptin izlučuju preko bubrega, lek Dolista Duo treba koristiti sa oprezom, što su pacijenti stariji. Neophodno je praćenje funkcije bubrega kao pomoć u prevenciji laktoacidoze koja je povezana sa metforminom, naročito kod starijih osoba (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Lek Dolista Duo ne treba koristiti 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 mlađih od 10 godina.

Način primene

Lek Dolista Duo treba uzimati dva puta dnevno u toku obroka kako bi se smanjile gastrointestinalne neželjene reakcije povezane sa metforminom.

4.3. Kontraindikacije

Lek Dolista Duo je kontraindikovano kod pacijenata:

- sa preosetljivošću 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 je laktoacidoza, dijabetesna ketoacidoza);
- sa dijabetesnom prekomom;
- sa teškom insuficijencijom bubrega (GFR < 30 mL/min) (videti odeljak 4.4);
- sa akutnim stanjima koja mogu izmeniti funkciju bubrega kao što su:
 - dehidracija
 - teška infekcija
 - šok
 - intravaskularna primena kontrastnih sredstava na bazi joda (videti odeljak 4.4);
- sa akutnim ili hroničnim oboljenjem koje može izazvati hipoksiju tkiva kao što su:
 - srčana insuficijencija ili insuficijencija 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

Opšta upozorenja

Lek Dolista Duo ne bi trebalo koristiti kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 i ne sme se koristiti za lečenje dijabetesne ketoacidoze.

Akutni pankreatitis

Upotreba DPP-4 inhibitora povezana je sa povećanim rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Pacijenti treba da budu informisani o simptomima karakterističnim za akutni pankreatitis: perzistentan, intenzivan abdominalni bol. Primećeno je povlačenje pankreatitisa nakon obustavljanja terapije sitagliptinom (sa ili bez suportivne terapije), ali su veoma retko prijavljeni i slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragijskog pankreatitisa i/ili smrtnog ishoda. Ukoliko se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti sa daljom primenom leka Dolista Duo i drugih lekova za koje se sumnja da bi mogli izazvati pankreatitis. Ukoliko se akutni pankreatitis dijagnostikuje, terapiju lekom Dolista Duo ne treba ponovo započinjati. Posebnu pažnju je potrebno obratiti na pacijente koji imaju pankreatitis u anamnezi.

Laktoacidoza

Laktoacidoza, retka ali ozbiljna metabolička komplikacija, se najčešće javlja usled akutnog pogoršanja funkcije bubrega ili kardiorespiratornih bolesti ili sepse. Akumulacija metformina se javlja kod akutnog pogoršanja funkcije bubrega i povećava rizik od laktoacidoze.

U slučaju dehidracije (obilno povraćanje, dijareja, povećanje telesne temperature ili smanjen unos tečnosti), treba privremeno obustaviti primenu metformina i kontaktirati stručno medicinsko osoblje.

Lekove koji mogu akutno da oštete funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL) treba uvesti sa oprezom kod pacijenata koji uzimaju metformin. Ostali faktori rizika za laktoacidozu su preterano unošenje alkohola, insuficijencija jetre, loše regulisan dijabetes, ketoza, produženo gladovanje i bilo koja stanja povezana sa hipoksijom, kao i istovremena upotreba lekova koji mogu izazvati laktoacidozu (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Pacijente i/ili njihove staratelje treba informisati o riziku od laktoacidoze. Laktoacidoza se karakteriše acidoznom dispnejom, abdominalnim bolom, grčevima u mišićima, astenijom i hipotermijom koja je praćena komom. U slučaju sumnje na opisane simptome, pacijent treba da prestane sa uzimanjem metformina i zatraži hitnu medicinsku pomoć. Dijagnostičke laboratorijske analize pokazuju smanjenje pH vrednost krvi (< 7,35), povećanu koncentraciju laktata u plazmi (> 5 mmol/L) i povećan anjonski gap i odnos laktata/piruvata.

Funkcija bubrega

Treba proceniti GFR pre početka terapije i redovno nakon toga (videti odeljak 4.2). Lek Dolista Duo je kontraindikovano kod pacijenata kod kojih je GFR < 30 mL/min i treba ga privremeno obustaviti tokom stanja koja mogu da izmene funkciju bubrega (videti odeljak 4.3).

Hipoglikemija

Pacijenti koji uzimaju lek Dolista Duo u kombinaciji sa derivatima 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 prvih 3 meseca nakon započinjanja terapije sitagliptinom, pri čemu su se neke reakcije javile posle prve doze. Ukoliko se sumnja na reakciju preosetljivosti, uzimanje leka Dolista

Duo bi trebalo prekinuti, trebalo bi izvršiti procenu drugih potencijalnih uzroka ove reakcije i trebalo bi uvesti terapiju drugim lekovima za dijabetes (videti odeljak 4.8).

Bulozni pemfigoid

Postoje post-marketingški izveštaji o buloznom pemfigoidu kod pacijenata koji uzimaju DPP-4 inhibitore uključujući sitagliptin. Ukoliko postoji sumnja na bulozni pemfigoid treba prekinuti terapiju lekom Dolista Duo.

Hirurška intervencija

Terapiju lekom Dolista Duo treba prekinuti pre hirurške intervencije koja se radi u opštoj, spinalnoj ili epiduralnoj anesteziji. Terapija se ne može nastaviti pre isteka perioda od 48 sati nakon intervencije ili povratka na oralnu ishranu i to tek nakon što se ponovo proceni funkcija bubrega i konstatuje se da je stabilna.

Primena kontrastnog sredstva na bazi joda

Intravaskularna primena kontrastnog sredstva na bazi joda može dovesti do pojave nefropatije indukovane kontrastom, koja ima kao posledicu akumulaciju metformina i povećan rizik od laktoacidoze. Terapiju lekom Dolista Duo treba prekinuti pre ili tokom pregleda i ne započinjati je ponovo u periodu od najmanje 48 sati nakon pregleda, i to tek nakon što se ponovo proceni funkcija bubrega i konstatuje se da je stabilna (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Promena kliničkog statusa kod pacijenata sa ranije regulisanim dijabetesom tip 2

Kod pacijenta sa dijabetesom tip 2 koji je ranije bio dobro regulisan lekom Dolista Duo i kod kojeg su se razvile atipične laboratorijske vrednosti ili kliničko oboljenje (naročito neodređena ili nedovoljno definisana bolest) treba odmah izvršiti procenu radi otkrivanja znakova ketoacidoze ili laktoacidoze. Procena treba da obuhvati određivanje koncentracije serumskih elektrolita i ketona, šećea 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 Dolista Duo i uvesti druge odgovarajuće korektivne mere.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Dolista Duo, 850 mg+50 mg, film tablete sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne treba da koriste ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

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

Istovremena upotreba se ne preporučuje

Alkohol

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

Kontrasna sredstva na bazi joda

Terapiju lekom Dolista Duo treba prekinuti pre ili za vreme pregleda i ne započinjati je ponovo pre isteka perioda od 48 sati nakon pregleda, i to tek nakon što se ponovo proceni funkcija bubrega i konstatuje se da je stabilna (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Kombinacije koje zahtevaju mere opreza

Neki lekovi mogu nepovoljno da utiču na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktoacidoze, npr. lekovi iz grupe NSAID, uključujući selektivne inhibitore ciklo-oksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, posebno diuretike Henleove petlje. Kada se započinje terapija ovim lekovima ili se primenjuju u kombinaciji sa metforminom, neophodno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Istovremena primena lekova koji utiču na zajedničke bubrežne tubularne transportne sisteme uključene u proces renalne eliminacije metformina (npr. organski transporteri katjona-2 [engl. *organic cationic transporter-2*, OCT2]/inhibitori ekstruzije više lekova i toksina [engl. *multidrug and toxin extrusion*, MATE] kao što su ranolazin, vandetanib, dolutegravir i cimetidin) mogu povećati sistemsku izloženost metforminu i mogu povećati rizik od laktoacidoze. Treba razmotriti korist i rizik od istovremene primene. Pažljivo praćenje kontrole glikemije, prilagođavanje doze u okvirima preporučenog doziranja i izmene u lečenju dijabetesa treba razmotriti kada se ovi lekovi primenjuju istovremeno.

Glukokortikoidi (koji se primenjuju sistemski i lokalno), beta-2-agonisti i diuretici imaju svojstveno hiperglikemijsko dejstvo. Pacijenta treba informisati i treba češće vršiti kontrolu koncentracije šećera u krvi, naročito na početku terapije tim lekovima. Ukoliko je neophodno, dozu antihiperglikemijskog leka treba korigovati u toku terapije drugim lekom i pri njegovom ukidanju.

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

Uticaj drugih lekova na sitagliptin

In vitro i klinički podaci navedeni u daljem tekstu ukazuju da je mali rizik od klinički značajnih interakcija pri istovremenoj primeni drugih lekova.

Studije *in vitro* su pokazale 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 očuvanom funkcijom bubrega. Metabolizam može igrati značajniju ulogu u eliminaciji sitagliptina u slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega ili poslednjeg stadijuma bolesti bubrega (eng. *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. Uticaji snažnih inhibitora CYP3A4 u slučaju oštećenja funkcije bubrega nisu procenjeni 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 uticaja ciklosporina, snažnog inhibitora p-glikoproteina, na farmakokinetiku sitagliptina. Istovremena primena pojedinačne oralne doze sitagliptina od 100 mg i pojedinačne oralne doze ciklosporina od 600 mg povećava vrednost PIK sitagliptina za približno 29% i C_{max} sitagliptina za približno 68%. Ne smatra se da su ove promene u farmakokinetici sitagliptina klinički značajne. 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 ispoljio mali uticaj na koncentracije digoksina u plazmi. Nakon primene 0,25 mg digoksina istovremeno sa 100 mg sitagliptina dnevno tokom 10 dana, vrednost PIK digoksina u plazmi se prosečno povećala za 11%, a C_{max} za prosečno 18%. Ne preporučuje se prilagođavanje doze digoksina. Međutim, kada se istovremeno primenjuju sitagliptin i digoksin, treba pratiti pacijente koji su izloženi riziku od toksičnosti digoksina.

Podaci dobijeni *in vitro* ukazuju 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 sitagliptina kod trudnica. Studije sprovedene na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost pri primeni velikih doza sitagliptina (videti odeljak 5.3).

Ograničeni podaci ukazuju da upotreba metformina kod trudnica nije povezana sa povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija. Ispitivanja na životinjama sa metforminom ne ukazuju na štetne uticaje koji se odnose na trudnoću, razvoj embriona i fetusa, porođaj i postnatalni razvoj (videti i odeljak 5.3).

Lek Dolista Duo ne treba koristiti u toku trudnoće. Ukoliko pacijentkinja želi da zatrudni ili ako dođe do trudnoće, treba prekinuti terapiju lekom Dolista Duo i što pre prevesti pacijentkinju na insulinsku terapiju.

Dojenje

Ispitivanja primene kombinacije aktivnih supstanci leka Dolista Duo nisu vršena na životinjama u periodu laktacije. U studijama sprovedenim sa pojedinačnim aktivnim supstancama, pokazano je da se i sitagliptin i metformin se izlučuju u mleku pacova. Metformin se u malim količinama izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Nije poznato da li se sitagliptin izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Lek Dolista Duo se, stoga, ne sme koristiti kod žena tokom dojenja (videti odeljak 4.3).

Plodnost

Podaci dobijeni iz studija sprovedenih na životinjama ne ukazuju na to da sitagliptin utiče na plodnost kod mužjaka i ženki. Podaci koji se odnose na ljude nisu dostupni.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Dolista Duo nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Međutim, prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama treba uzeti u obzir da su kod pacijenata na terapiji sitagliptinom prijavljeni slučajevi vrtoglavice i pospanosti.

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Nisu sprovedena terapijska klinička ispitivanja kombinacije metformin/sitagliptin, ali je utvrđena bioekvivalencija kombinacije metformin/sitagliptin u jednoj tableti i istovremeno primenjenih sitagliptina i metformina u odvojenim tabletama (videti odeljak 5.2). Prijavljene su ozbiljne neželjene reakcije, uključujući pankreatitis i reakcije preosetljivosti. Prijavljena je hipoglikemija kada je lek primenjivan zajedno sa derivatima sulfoniluree (13,8%) i insulinom (10,9%).

Metformin i sitagliptin

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su navedene u nastavku na osnovu preporučene terminologije MedDRA, prema klasama sistema organa i apsolutnoj učestalosti (*Tabela 1*).

Učestalosti se definišu kao: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i veoma retke ($< 1/10000$) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

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

Neželjena reakcija	Učestalost neželjenih dejstava
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Trombocitopenija	Retko
Poremećaji imunskog sistema	
Reakcije preosetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije ^{*,†}	Nepoznata učestalost
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Hipoglikemija [†]	Često
Poremećaji nervnog sistema	
Pospanost	Povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Intersticijalna bolest pluća [*]	Nepoznata učestalost
Gastrointestinalni poremećaji	
Dijareja	Povremeno
Mučnina	Često
Flatulencija	Često
Otežano pražnjenje creva	Povremeno
Bol u gornjem delu abdomena	Povremeno
Povraćanje	Često
Akutni pankreatitis ^{*,†,‡}	Nepoznata učestalost
Hemoragijski i nekrotizirajući pankreatitis sa ili bez smrtnog ishoda ^{*,†}	Nepoznata učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Pruritus [*]	Povremeno
Angioedem ^{*,†}	Nepoznata učestalost
Osip ^{*,†}	Nepoznata učestalost
Urtikarija ^{*,†}	Nepoznata učestalost
Kožni vaskulitis ^{*,†}	Nepoznata učestalost
Eksfolijativne promene na koži uključujući <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom ^{*,†}	Nepoznata učestalost
Bulozni pemfigoid [*]	Nepoznata učestalost
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Artralgija [*]	Nepoznata učestalost
Mijalgija [*]	Nepoznata učestalost
Bol u ekstremitetima [*]	Nepoznata učestalost
Bol u leđima [*]	Nepoznata učestalost
Artropatija [*]	Nepoznata učestalost
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Poremećaj funkcije bubrega [*]	Nepoznata učestalost
Akutna bubrežna insuficijencija [*]	Nepoznata učestalost

* Neželjene reakcije su uočene tokom postmarketinškog praćenja.

† Videti odeljak 4.4.

‡ Videti u nastavku teksta "TECOS kardiovaskularna studija bezbednosti".

Opis odabranih neželjenih reakcija

Neke neželjene reakcije su uočene češće u studijama u kojima je primenjivana kombinacija metformin i sitagliptin sa drugim antidijabeticima nego u studijama u kojima su primenjivani samo metformin i sitagliptin. Ovo je uključivalo hipoglikemiju (učestalost veoma česta sa derivatima sulfoniluree ili insulinom), otežano pražnjenje creva (često sa derivatima sulfoniluree), periferni edem (često sa pioglitazonom), i glavobolju i suvoću usta (povremeno sa insulinom).

Metformin

Gastrointestinalni simptomi su prijavljivani veoma često tokom kliničkih studija i postmarketinške primene metformina. Gastrointestinalni simptomi kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalni bol i gubitak apetita se javljaju najčešće tokom početka terapije i spontano prestaju u većini slučajeva. Dodatne neželjene reakcije povezane sa primenom metformina uključuju metalni ukus u ustima (često); laktoacidozu, poremećaje funkcije jetre, hepatitis, urtikariju, eritem i svrab (veoma retko). Dugotrajna terapija metforminom je bila udružena sa smanjenjem resorpcije vitamina B12 koja može veoma retko da dovede do klinički značajne deficijencije vitamina B12 (npr. megaloblastna anemija).

Kategorije učestalosti su zasnovane na podacima u koji se nalaze u Sažetku karakteristika leka za metformin, koji je odobren u Evropskoj Uniji.

Sitagliptin

U studijama monoterapije sitagliptinom u dozi od 100 mg jednom dnevno, u poređenju sa placebom, prijavljene su sledeće neželjene reakcije: glavobolja, hipoglikemija, otežano pražnjenje creva i vrtoglavica.

Među ovim pacijentima, neželjene reakcije koje su prijavljene nezavisno od uzročno-posledične veze sa lekom kod najmanje 5% pacijenata su uključivala infekcije respiratornog trakta i nazofaringitis. Pored toga, prijavljeni su osteoartritis i bol u ekstremitetima sa povremenom učestalošću (> 0,5 % većom učestalošću među onima koji su uzimali sitagliptin u odnosu na one u kontrolnoj grupi).

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima kombinacije metformin/sitagliptin sprovedenim kod pedijatrijskih pacijenata sa dijabetesom tipa 2 uzrasta od 10 do 17 godina, neželjene reakcije su, u principu, bile uporedive sa neželjenim reakcijama uočenim kod odraslih pacijenata. Kod pedijatrijskih pacijenata koji jesi ili nisu primali insulin, upotreba sitagliptina je bila povezana sa povećanim rizikom od pojave hipoglikemije.

TECOS kardiovaskularna studija bezbednosti

Studija procene kardiovaskularnih ishoda primenom sitagliptina (engl. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) je uključila 7332 pacijenta na terapiji sitagliptinom, u dozi od 100 mg dnevno (ili 50 mg dnevno ukoliko je početna procenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) bila ≥ 30 i < 50 mL/min/1,73 m²), i 7339 pacijenata koji su primali placebo u celokupnoj populaciji pacijenata predviđenoj za lečenje. Oba terapijska režima su bila dodata standardnoj terapiji u cilju postizanja regionalnih standardnih vrednosti HbA_{1c} i kardiovaskularnih (KV) faktora rizika. Ukupna incidenca ozbiljnih neželjenih efekata kod pacijenata na terapiji sitagliptinom je bila slična onoj kod pacijenata koji su primali placebo.

U populaciji pacijenata predviđenoj za lečenje, incidenca teške hipoglikemije kod pacijenata koji su na početku ispitivanja primenjivali insulin i/ili derivate sulfoniluree iznosila je 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 na početku studije, incidenca teške hipoglikemije je bila 1,0% kod pacijenata na sitagliptinu i 0,7% kod pacijenata na placebo. Incidenca nezavisno potvrđenih događaja pankreatitisa je bila 0,3% kod pacijenata na sitagliptinu i 0,2% kod pacijenata na 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

Izrazito predoziranje metforminom (ili već postojeći rizici od laktoacidoze) mogu dovesti do laktoacidoze koja predstavlja hitan medicinski slučaj i mora se lečiti u bolnici. Najefikasniji način odstranjivanja laktata i metformina jeste hemodijaliza.

Tokom kontrolisanih kliničkih studija sprovedenih kod zdravih ispitanika, primenjivane su pojedinačne doze sitagliptina do 800 mg. U jednoj studiji u kojoj je primenjivana doza od 800 mg sitagliptina su primećena minimalna povećanja QTc, za koja se smatra da nisu klinički relevantna. U kliničkim studijama nema iskustva sa dozama većim od 800 mg. U ispitivanjima više doza faze 1, nisu primećene dozno-zavisne neželjene reakcije sitagliptina pri primeni doza do 600 mg/dan tokom najduže 10 dana i doza od 400 mg/dan tokom najduže 28 dana.

U kliničkim studijama, približno 13,5% doze je odstranjeno u toku hemodijalize koja je trajala 3 do 4 sata. Može se razmotriti produžena dijaliza 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 gastrointestinalnog trakta, uvesti kliničko praćenje (uključujući i EKG) i po potrebi suportivnu 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 Dolista Duo je kombinacija dva antihiperглиkemika sa komplementarnim mehanizmima dejstva u cilju poboljšanja kontrole glikemije kod pacijenata sa dijabetesom tip 2: metformin-hidrohlorid, lek iz klase bigvanidina i sitagliptin, inhibitor dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4).

Metformin

Mehanizam dejstva

Metformin je bigvanidin sa antihiperглиkemijskim 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 glukogenolize;
- 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. To je pokazano u terapijskim dozama u kontrolisanim studijama srednjeg ili dugog trajanja: metformin smanjuje 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 primene samo režima ishrane pokazala je:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika svih komplikacija povezanih sa dijabetesom u grupi koja je dobijala metformin (29,8 događaja/1.000 pacijent-godina) u odnosu na primenjen samo poseban režim ishrane (43,3 događaja/1000 pacijent godina), $p=0,0023$, i u odnosu na grupe sa kombinovanom terapijom derivatima sulfoniluree i monoterapiju insulinom (40,1 događaj/1000 pacijent godina), $p=0,034$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od mortaliteta povezanog sa dijabetesom: metformin 7,5 događaja/1000 godina po pacijentu, samo režim ishrane 12,7 događaja/1000 pacijent godina), $p=0,017$
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupnog mortaliteta: metformin (13,5 događaja/1000 pacijent-godina) u odnosu na primenu samo režima ishrane (20,6 događaja/1000 pacijent-godina) ($p=0,011$) i u odnosu na grupe sa kombinovanom terapijom derivatima 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 režim ishrane 18 događaja/1000 pacijent-godina) ($p=0,01$).

Sitagliptin

Mehanizam dejstva

Sitagliptin predstavlja oralno aktivan, snažan i vrlo 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, glukagonu sličnog peptida 1 (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) i insulinotropnog polipeptida zavisnog od glukoze (engl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, GIP). Inkretini su deo endogenog sistema uključenog u fiziološku regulaciju homeostaze glukoze. Kada su koncentracije glukoze u krvi u fiziološkim granicama ili povećane, GLP-1 i GIP povećavaju sintezu insulina i njegovo oslobađanje iz beta ćelija pankreasa. GLP-1 takođe smanjuje izlučivanje glukagona iz alfa ćelija pankreasa, što dovodi do smanjene proizvodnje glukoze u jetri. Kada je koncentracija glukoze u krvi mala, 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, bigvanidina, agonista gama receptora aktiviranog proliferatorom peroksizoma (PPAR γ), inhibitora alfa-glukozidaze i analoga amilina.

U dvodnevnoj studiji sprovedenoj kod zdravih ispitanika, samostalno primenjen sitagliptin je povećao koncentracije aktivnog GLP-1, dok je samostalno primenjen metformin povećao koncentracije aktivnog i ukupnog GLP-1 do sličnih granica. Istovremena primena sitagliptina i metformina je pokazala aditivni efekat na koncentracije aktivnog GLP-1. Sitagliptin, ali ne i metformin, je povećao koncentracije aktivnog GIP.

Klinička efikasnost i bezbednost

Uopšteno, sitagliptin je poboljšao kontrolu glikemije kada se koristio kao monoterapija ili u kombinovanoj terapiji dijabetesa tipa 2 kod odraslih pacijenata.

U kliničkim ispitivanjima sitagliptin primenjen kao monoterapija je poboljšao kontrolu glikemije uz znatno smanjenje hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) i natašte i postprandijalne koncentracije glukoze. Smanjenje koncentracije glukoze natašte u plazmi (engl. *fasting plasma glucose*, FPG) uočeno je 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 procenu modela homeostaze beta (engl. *Homeostasis Model Assessment- β* , HOMA- β), odnosa proinsulina i insulina, i izmerenih vrednosti osetljivosti beta ćelija na osnovu često uzimanih uzoraka za ispitivanje podnošljivosti obroka.

Ispitivanje sitagliptina u kombinaciji sa metforminom

U 24-nedeljnoj placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji, u kojoj je procenjivana efikasnost i bezbednost u cilju evaluacije efikasnosti i bezbednosti dodavanja sitagliptina u dozi od 100 mg jednom dnevno postojećoj terapiji metforminom, sitagliptin je omogućio znatno poboljšanje glikemijskih parametara u odnosu na

placebo. Promena početnih vrednosti telesne mase kod pacijenata lečenih sitagliptinom bila je slična kao i kod pacijenata koji su primali placebo. U ovoj studiji je prijavljena slična učestalost hipoglikemije kod pacijenata lečenih sitagliptinom i kod pacijenata koji su primali placebo.

U 24-nedeljnom placebo kontrolisanom faktorijskom ispitivanju inicijalne terapije sitagliptin u dozi od 50 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa metforminom (500 mg ili 1000 mg dva puta dnevno) je doveo do znatnog poboljšanja glikemijskih parametara u odnosu na monoterapiju svakim od tih lekova. Smanjenje telesne mase kod kombinacije sitagliptina i metformina bilo je slično kao i ono uočeno kod monoterapije metforminom ili placebo; kod pacijenata na monoterapiji sitagliptinom nije bilo promene u odnosu na početne vrednosti. Učestalost hipoglikemije bila je slična u svim terapijskim grupama.

Ispitivanje sitagliptina u kombinaciji sa metforminom i derivatima sulfoniluree

U 24-nedeljnoj placebo kontrolisanoj studiji procenjivane su efikasnost i bezbednost 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.

Ispitivanje sitagliptina u kombinaciji sa metforminom i PPAR γ agonistom

U 26-nedeljnoj placebo kontrolisanoj studiji procenjivane su efikasnost i bezbednost sitagliptina (100 mg jednom dnevno) kada se dodaje kombinaciji pioglitazona i metformina. 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.

Ispitivanje sitagliptina u kombinaciji sa metforminom i insulinom

U 24-nedeljnoj placebo kontrolisanoj studiji procenjivane su efikasnost i bezbednost 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 su primali fiksnu mešavinu ("pre-mixed"), srednja dnevna doza 70,9 i.j./dnevno. Kod pacijenata koji nisu primali fiksnu mešavinu insulina ("non-pre-mixed"), već su primali srednjedelujući ili dugodelujući insulin, srednja dnevna doza je bila 44,3 i.j./dnevno. Podaci dobijeni od 73% pacijenata koji su uzimali metformin prikazani su u *Tabeli 2*. Dodavanjem sitagliptina terapiji insulinom omogućeno je značajno poboljšanje glikemijskih parametara. Nije bilo značajne promene telesne mase u odnosu na početnu u obe grupe.

Tabela 2: Rezultati HbA_{1c} u placebo kontrolisanim studijama kombinovane terapije sitagliptina i metformina*

Studija	Srednja početna vrednost HbA _{1c} (%)	Srednja promena u odnosu na početne vrednosti HbA _{1c} (%)	Placebom korigovana srednja promena vrednosti HbA _{1c} (%) (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 i metforminom % (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1, -0,7)
Sitagliptin od 100 mg jednom dnevno dodat postojećoj terapiji pioglitazonom i metforminom (N=152) [¶]	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0, -0,5)

Sitagliptin od 100 mg jednom dnevno dodat postojećoj terapiji insulinom i metforminom % (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7, -0,4)
Inicijalna terapija (dva puta dnevno) % : Sitagliptinom 50 mg i metforminom 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8, -1,3)
Inicijalna terapija (dva puta dnevno) % : Sitagliptinom 50 mg i metforminom 1000 mg (N = 178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3, -1,8)

* Populacija svih lečenih pacijenata (*intention-to-treat analysis*).

† Vrednost najmanjih srednjih kvadrata prilagođena za status antihiperlipidemijske terapije i početnu vrednost.

‡ p < 0,001 u odnosu na placebo ili placebo + kombinovana terapija.

§ HbA_{1c} (%) u 24. nedelji.

† HbA_{1c} (%) u 26. nedelji.

§ Vrednost najmanjih srednjih kvadrata prilagođenih s obzirom na primenu insulina pri 1. poseti (“pre-mixed” prema “non-pre-mixed” [srednjedeljujući ili dugodeljujući insulin]), i vrednosti na početku terapije.

U 52-nedeljnoj studiji u kojoj su upoređivane efikasnost i bezbednost dodavanja sitagliptina od 100 mg jednom dnevno ili glipizida (derivata sulfoniluree) kod pacijenata sa neadekvatnom kontrolom glikemije koji su bili na monoterapiji metforminom, dejstvo sitagliptina je bilo slično glipizidu u smanjivanju vrednosti HbA_{1c} (-0,7% srednje promene u odnosu na početne vrednosti u 52. nedelji, uz početnu vrednost HbA_{1c} od približno 7,5% u obe grupe). Prosečna doza glipizida koja se koristila u kontrolnoj grupi iznosila je 10 mg na dan, a približno 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 na terapiji glipizidom. Pacijenti lečeni sitagliptinom pokazivali su značajno smanjenje srednje vrednosti telesne mase u odnosu na početne vrednosti (-1,5 kg) u poređenju sa znatnim povećanjem telesne mase kod pacijenata koji su dobijali glipizid (+1,1 kg). U ovoj studiji odnos proinsulina i insulina, marker efikasnosti sinteze i oslobađanja insulina su poboljšani primenom sitagliptina, a pogoršani primenom glipizida. Incidenca hipoglikemije u grupi na terapiji sitagliptinom (4,9%) bila je znatno manja u odnosu na incidencu hipoglikemije u grupi na terapiji glipizidom (32,0%).

U 24-nedeljnom placebo kontrolisanom ispitivanju, koje je uključilo 660 pacijenata, procenjivane su efikasnost kroz “uštedu” insulina i bezbednost primene sitagliptina (u dozi 100 mg jednom dnevno) kada je korišćen kao dodatak terapiji insulinom glarginom, sa ili bez metformina (najmanja doza 1500 mg) u toku intenziviranja insulinske terapije. Kod pacijenata koji su uzimali metformin, početne vrednosti HbA_{1c} su bile 8,70%, a početna doza insulina je bila 37 i.j./dnevno. Pacijentima je data instrukcija da titriraju dozu insulina glargina na osnovu vrednosti koncentracije glukoze natašte, određene u uzorku krvi iz prsta. Među pacijentima koji su primali metformin, u 24. nedelji, povećanje dnevne doze insulina je bilo 19 i.j./dnevno kod pacijenata na terapiji sitagliptinom i 24 i.j./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 placebo, 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 placebo, 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.

TECOS studija je bila randomizovana studija u kojoj je učestvovalo 14671 pacijenata (ukupna populacija predviđena za lečenje), sa vrednostima HbA_{1c} ≥ 6,5 do 8,0% i sa potvrđenom KV bolešću, raspoređenih tako da su primali sitagliptin (7332) u dozi od 100 mg dnevno (ili 50 mg dnevno, ako je početni eGFR bio ≥ 30 i < 50 mL/min/1,73 m²) ili placebo (7339 pacijenata) kao dodatak standardnoj terapiji za postizanje standardnih regionalnih vrednosti HbA_{1c} i faktore kardiovaskularnih rizika. Pacijenti sa eGFR < 30

mL/min/1,73 m² nisu bili uključivani u studiju. Ispitivana populacija je uključivala 2004 pacijenta \geq 75 godina i 3324 pacijenta sa oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²).

Tokom studije, ukupna procenjena srednja razlika (SD) vrednosti HbA_{1c} između grupa na terapiji sitagliptinom i one na placebo je bila 0,29% (0.01), 95% CI (-0,32, -0,27); p < 0,001.

Primarni kardiovaskularni parametar praćenja je predstavljao kombinaciju prvog potvrđenog događaja smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda ili hospitalizacija zbog nestabilne angine. Sekundarni kardiovaskularni parametri praćenja su uključivali prvu pojavu: smrti zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda; prva pojava pojedinih događaja primarnog parametra praćenja ispitivanja; smrt zbog bilo kog uzroka; i hospitalizaciju zbog kongestivne srčane insuficijencije.

Uz medijanu praćenja od 3 godine, sitagliptin kao dodatak uobičajenoj terapiji, nije povećao rizik od velikih kardiovaskularnih događaja ili rizik od hospitalizacije zbog srčane insuficijencije u odnosu na primenu uobičajene terapije bez sitagliptina kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 (Tabela 3).

Tabela 3: Vrednosti složenih kardiovaskularnih ishoda i ključnih sekundarni ishodi

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Hazard ratio (95% CI)	p- vrednost †
	N (%)	Stopa incidence na 100 pacijent- godina*	N (%)	Stopa incidence na 100 pacijent- godina *		
Analiza ukupne populacije pacijenata predviđene za lečenje (engl. "intent to treat population")						
Broj pacijenata	7332		7339			
Primarni složeni parametri praćenja (KV smrt, 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 parametri praćenja (KV smrt, 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						
Kardiovaskularna smrt	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Svi slučajevi infarkta miokarda (sa ili bez smrtnog ishoda)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Svi slučajevi moždanog udara (sa ili bez smrtnog ishoda)	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 je izračunata kao 100 x (ukupan broj pacijenata koji imaju \geq 1 događaja tokom izabranog perioda izloženosti prema ukupnom praćenju pacijent-godina).

† Zasnovano na Cox modelu stratifikovanom prema regionu. Za složene parametre praćenja, p-vrednosti odgovaraju testu ne-inferiornosti koji treba da pokaže da je hazard ratio manji od 1,3. Za sve druge parametre praćenja, p-vrednosti odgovaraju testu razlika prema hazard ratio.

‡ Analiza hospitalizacije zbog srčane insuficijencije je bila usaglašena sa anamnestičkim podacima o srčanoj insuficijenciji na početku.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja kombinacije metformin/sitagliptin u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa dijabetes melitusom tip 2 (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni leka u pedijatrijskoj populaciji).

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, procenjena je 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 (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 studije, rezultati pojedinačnih studija nisu bili 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, lek Dolista Duo ne bi trebalo 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

Kombinacija metformin/sitagliptin

Studija bioekvivalence sprovedena kod zdravih ispitanika je pokazala da je kombinacija metformin/sitagliptin u jednoj tableti bioekvivalentna istovremeno primenjenim sitagliptinu i metforminu u odvojenim tabletama.

U nastavku su navedene farmakokinetičke osobine pojedinačno primenjenih aktivnih supstanci metformin i sitagliptin.

Metformin

Resorpcija

T_{max} se dostiže 2,5 sata nakon oralne doze metformina. Apsolutna bioraspoloživost tablete od 500 mg metformina iznosi približno 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. Koncentracije u plazmi u stanju ravnoteže dostižu se za 24-48 sati kod uobičajenih doza metformina i rasporeda doza i obično iznose manje od 1 mikrogram/mL. Maksimalna koncentracija metformina u plazmi (C_{max}) u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima nije bila veća od 5 mikrograma/mL, čak ni kod maksimalnih doza.

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

Distribucija

Vezivanje za proteine iz plazme je zanemarljivo. Metformin ulazi u eritrocite. Maksimalna vrednost u krvi je manja od maksimalne vrednosti u plazmi i do njih dolazi skoro u isto vreme. Eritrociti najverovatnije predstavljaju sekundarni ogranak distribucije. Srednji volumen distribucije (V_d) se kreće u rasponu od 63 do 276 L.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Klirens metformina preko bubrega iznosi >400 mL/min, što ukazuje da se metformin eliminiše glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Prividno krajnje poluvreme eliminacije nakon oralne doze iznosi približno 6,5 sati. Kada je oštećena funkcija bubrega, smanjuje se klirens preko bubrega proporcionalno klirensu kreatinina, i time se produžava poluvreme eliminacije što dovodi do povišenih koncentracija metformina u plazmi.

Sitagliptin

Resorpcija

Sitagliptin se brzo resorbovao nakon oralne primene doze od 100 mg kod zdravih ispitanika, uz maksimalne koncentracije u plazmi (medijana T_{max}) koje su se javljale u periodu od 1 do 4 sata nakon uzimanja doze, srednja vrednost PIK sitagliptina u plazmi iznosila je 8,53 mikroM·h, C_{max} je iznosila 950 nanoM. Apsolutna bioraspoloživost sitagliptina iznosi približno 87%. Pošto istovremena primena obroka bogatog mastima uz sitagliptin nije imala uticaja na farmakokinetiku, sitagliptin se može primenjivati uz hranu ili bez nje.

Vrednosti PIK sitagliptina u plazmi su se povećavale proporcionalno dozi. Proporcionalnost u odnosu na dozu nije utvrđena kod C_{max} i C_{24h} (C_{max} se povećala više nego proporcionalno dozi, a C_{24h} 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 subjekata iznosila je oko 198L. Deo sitagliptina koji se reverzibilno vezuje za protein iz plazme je mali (38%).

Biotransformacija

Sitagliptin se primarno eliminiše preko urina u neizmenjenom obliku, a metabolizam predstavlja sporedni put eliminacije. Oko 79% sitagliptina se izlučuje u urin u neizmenjenom obliku.

Nakon oralne doze [^{14}C]sitagliptina oko 16% radioaktivnosti se izlučivalo u obliku metabolita sitagliptina. Otkriveno je šest metabolita u tragovima i ne očekuje se da će oni doprineti inhibitornom dejstvu sitagliptina na DDP-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

Nakon primene oralne doze [^{14}C]sitagliptina kod zdravih ispitanika oko 100% primenjene radioaktivnosti se izlučivalo preko fecesa (13%) ili urina (87%) u periodu od jedne nedelje. 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 primenom 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 takođe 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.

Karakteristike kod 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 procene farmakokinetike smanjene doze sitagliptina (50 mg) kod pacijenata sa varijabilnim stepenom hronične oštećenja funkcije bubrega u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike. Studija je obuhvatala pacijente sa blagim, umerenim i teškim oštećenjima funkcije bubrega kao i pacijente sa ESRD na hemodijalizi. Dodatno, uticaji oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku sitagliptina kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući ESRD) bili su procenjeni korišćenjem populacione farmakokinetičke analize.

U poređenju sa zdravim kontrolnim ispitanicima, vrednost PIK sitagliptina u plazmi je bila povećana za oko 1,2 puta i 1,6 puta kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (GFR \geq 60 do $<$ 90 mL/min) i pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR \geq 45 do $<$ 60 mL/min), redom. Obzirom da ova povećanja nisu klinički značajna, prilagođavanja doze kod ovih pacijenata nisu neophodna.

Vrednosti PIK sitagliptina u plazmi su bile povećane približno 2 puta kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR \geq 30 do $<$ 45 mL/min) i približno 4 puta kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR $<$ 30 mL/min), uključujući pacijente sa ESRD na hemodijalizi. Sitagliptin se umereno odstranjivao putem hemodijalize (13,5% tokom hemodijalize u trajanju od 3 do 4 sata koja započinje 4 sata nakon primenjene doze).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor \leq 9) nije potrebno prilagođavanje 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 teška oštećenja funkcije jetre utiče na farmakokinetiku sitagliptina.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje 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% veće kod starijih ispitanika (od 65 do 80 godina) nego kod mlađih ispitanika.

Pedijatrijski pacijenti

Farmakokinetika sitagliptina (pojedinačne doze od 50 mg, 100 mg ili 200 mg) je ispitivana kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 10 do 17 godina) sa dijabetesom tipa 2. U ovoj populaciji, vrednost PIK prilagođena dozi sitagliptina u plazmi je bila približno 18% manja u poređenju sa odraslim pacijentima sa dijabetesom tipa 2, pri dozi od 100 mg. Studije sa sitagliptinom nisu sprovedene kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 10 godina.

Ostale karakteristike pacijenata

Nije neophodno prilagođavanje doze u zavisnosti od pola, rase ili indeksa telesne mase (BMI). Prema složenoj analizi farmakokinetičkih podataka faze I i podacima iz farmakokinetičke studije populacije u fazi I i fazi II, ove karakteristike nisu imale klinički značajan uticaj na farmakokinetiku sitagliptina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nisu sprovedene studije sa kombinacijom metformin/sitagliptin na životinjama.

U 16-nedeljnim studijama sprovedenim na psima u kojima su primenjivani samo metformina ili kombinacija metformina i sitagliptina, nije primećena dodatna toksičnost kombinacije metformina i sitagliptina. NOEL u tim studijama je primećen pri izloženosti sitagliptinu koja je približno 6 puta veća od izloženosti ljudi i pri izloženosti metforminu koja je bila približno 2,5 puta veća od izloženosti ljudi.

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

Metformin

Pretklinički podaci o metforminu ne otkrivaju poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih farmakoloških studija bezbednosti, toksičnosti pri ponovljenim dozama, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

Sitagliptin

Kod glodara je primećena toksičnost po bubrege i jetru pri sistemskoj izloženosti 58 puta većoj od izloženosti kod ljudi, a otkriveno je da je izloženost bez uticaja 19 puta veća od izloženosti kod ljudi. Kod

pacova su primećene promene na sekutićima pri izloženosti 67 puta većoj od nivoa kliničke izloženosti; na osnovu podataka iz 14-nedeljne studije sprovedene na pacovima izloženost bez uticaja je bila 58 puta veća. Nije poznat značaj ovih saznanja za ljude. Pri izloženosti oko 23 puta većoj od nivoa kliničke izloženosti, kod pasa su primećeni prolazni fizički znaci povezani 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 vrlo 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 sistemske 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 uticaja na jetru. Budući da su bezbednosne granice velike (19 puta veće od koncentracije bez uticaja), ove se neoplazije ne smatraju značajnim 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 neželjena dejstva 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 rebra, hipoplastična ili talasasta rebra) kod mladunčadi pacova pri sistemske izloženosti 29 puta većoj od izloženosti koja se postiže kod ljudi. Toksičnost po majku je uočena kod zečeva pri 29 puta većem nivou izloženosti nego kod ljudi. Budući da je granica bezbednosti velika, 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).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Dolista Duo, 850 mg+50 mg, film tablete

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna

Povidon K29/32

Natrijum-laurilsulfat

Natrijum-stearilfumarat

Film (obloga) tablete:

Laktoza, monohidrat

Hipromeloza

Titan-dioksid (E171)

Triacetin

Gvožđe-oksidi, crveni (E 172)

Dolista Duo, 1000 mg+50 mg, film tablete

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna

Povidon K29/32

Natrijum-laurilsulfat

Natrijum-stearilfumarat

Film (obloga) tablete:

Polivinilalkohol

Titan-dioksid (E 171)

Makrogol/Polietilenglikol

Talk

Gvožđe-oksidi, crveni (E 172)

Gvožđe-oksidi, crni (E 172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe: 2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVDC-Al blister (neprovidan) koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo 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

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb, Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Dolista Duo, 850 mg+50 mg, film tablete: 515-01-01155-20-001

Dolista Duo, 1000 mg+50 mg, film tablete: 515-01-01156-20-001

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

Datum prve dozvole: 04.10.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoibar, 2022.