

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sitagliptin/Metformin Zentiva 50 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Sitagliptin/Metformin Zentiva 50 mg/1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää sitagliptiinihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 50 mg sitagliptiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.

Yksi tabletti sisältää sitagliptiinihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 50 mg sitagliptiinia, sekä 1000 mg metformiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Sitagliptin/Metformin Zentiva 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat soikeita, kaksoiskuperia, noin 20,5 mm x 9,5 mm, vaaleanpunaisia, ja toisella puolella on merkintä "S476" ja toinen puoli sileä.

Sitagliptin/Metformin Zentiva 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat soikeita, kaksoiskuperia, noin 21,5 mm x 10,0 mm, ruskeita, ja toisella puolella on merkintä "S477" ja toinen puoli sileä.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Tyypin 2 diabetesta sairastavat aikuiset potilaat:

Sitagliptin/Metformin Zentiva on tarkoitettu parantamaan glukoositasapainoa ruokavalion ja liikunnan ohella, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa metformiinin suurimmalla siedetyllä annoksella yksinään tai kun potilas saa jo sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoitoa.

Sitagliptin/Metformin Zentiva on tarkoitettu sulfonyyliureaan yhdistettynä (kolmen lääkkeen yhdistelmähoito) ruokavalion ja liikunnan ohella potilaille, joiden glukoositasapaino ei korjaudu riittävän hyvin metformiinin ja sulfonyyliurean suurimmalla siedetyllä annoksella.

Sitagliptin/Metformin Zentiva on tarkoitettu kolmen lääkkeen yhdistelmähoitona, peroksisomiproliferaattorin aktivoima gamma reseptori (PPAR $\gamma$ )-agonistiin (tiatsolidiinidioniin) yhdistettynä, ruokavalion ja liikunnan ohella potilaille, joiden glukoositasapaino ei korjaudu riittävän hyvin metformiinin ja PPAR $\gamma$ -agonistin suurimmalla siedetyllä annoksella.

Sitagliptin/Metformin Zentiva on tarkoitettu parantamaan glukoositasapainoa myös insuliinin lisähoitona (kolmen lääkkeen yhdistelmähoidossa) ruokavalion ja liikunnan ohella, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa pelkästään vakaalla insuliiniannoksella ja metformiinilla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hyperglykemian hoidossa Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmisteen annos on määritettävä yksilöllisesti potilaan nykyisen hoidon, hoitotehon ja siedettävyyden perusteella, ylittämättä kuitenkaan suositeltua sitagliptiinin enimmäisannosta 100 mg/vrk.

### ***Aikuiset, joiden munuaistoiminta on normaali (GFR $\geq$ 90 ml/min)***

#### Potilaat, joiden glukoositasapaino ei korjaudu riittävästi pelkällä suurimmalla siedetyllä metformiiniannoksella

Ellei potilaan glukoositasapaino ole korjautunut riittävästi pelkällä metformiinilla, hoito pitäisi aloittaa annoksella, josta potilas saa 50 mg sitagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) ja saman metformiiniannoksen, jota hän on aikaisemmin käyttänyt.

#### Potilaat, jotka siirtyvät sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoidosta

Jos Sitagliptin/Metformin Zentiva -hoitoon siirrytään sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoidosta, Sitagliptin/Metformin Zentiva pitäisi aloittaa samoilla sitagliptiini- ja metformiiniannoksilla, joita potilas on käyttänyt.

#### Potilaat, joiden glukoositasapaino ei korjaudu riittävästi metformiinin ja sulfonyyliurean suurimmalla siedetyllä annoksella

Annoksesta pitäisi saada 50 mg sitagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) ja sama metformiiniannos, jota potilas on aikaisemmin käyttänyt. Käytettäessä Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmistetta yhdessä sulfonyyliurean kanssa, pienempien sulfonyyliurea-annosten käyttö saattaa olla tarpeen hypoglykemian vaaran pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

#### Potilaat, joiden glukoositasapaino ei korjaudu riittävästi metformiinin ja PPAR $\gamma$ -agonistin suurimmalla siedetyllä annoksella

Annoksesta pitäisi saada 50 mg sitagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) ja sama metformiiniannos, jota potilas on aikaisemmin käyttänyt.

#### Potilaat, joiden glukoositasapaino ei korjaudu riittävästi insuliinilla ja metformiinin suurimmalla siedetyllä annoksella

Annoksesta pitäisi saada 50 mg sitagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) ja sama metformiiniannos, jota potilas on aikaisemmin käyttänyt. Kun Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmistetta käytetään yhdessä insuliinin kanssa, insuliiniannosta voi olla tarpeen pienentää hypoglykemian vaaran vähentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Erilaisia metformiiniannoksia varten Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmistetta on saatavana vahvuuksilla 50 mg sitagliptiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia tai 1000 mg metformiinihydrokloridia.

Potilaiden tulee jatkaa suositellun ruokavalion noudattamista jakaen hiilihydraattien saanti tasaisesti pitkin päivää.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulusten suodatusnopeus [GFR]  $\geq$  60 ml/min ml/min). GFR-arvo on arvioitava ennen metformiinia sisältävien valmisteiden käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa sen jälkeen. Jos munuaisten vajaatoiminnan etenemisriski on suurentunut tai kyseessä on iäkäs potilas, munuaistoiminta on arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein.

Metformiinin enimmäisvuorokausiannos on hyvä jakaa 2–3 annokseen vuorokaudessa. Jos potilaan GFR-arvo on  $<$  60 ml/min, maitohappoasidoosin riskiä mahdollisesti suurentavat riskitekijät (ks. kohta 4.4) on käytävä läpi ennen kuin metformiinihoidon aloittamista harkitaan.

Mikäli Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmisteesta ei ole saatavilla asianmukaista vahvuutta, vaikuttavia aineita on käytettävä erillisinä valmisteina kiinteän yhdistelmävalmisteen sijasta.

<b>GFR ml/min</b>	<b>Metformiini</b>	<b>Sitagliptiini</b>
60-89	Enimmäisvuorokausiannos on 3000 mg. Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.	Enimmäisvuorokausiannos on 100 mg.
45-59	Enimmäisvuorokausiannos on 2000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Enimmäisvuorokausiannos on 100 mg.
30-44	Enimmäisvuorokausiannos on 1000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Enimmäisvuorokausiannos on 50 mg.
<30	Metformiini on vasta-aiheinen.	Enimmäisvuorokausiannos on 25 mg.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Sitagliptin/Metformin Zentiva-hoitoa ei saa antaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

#### *Iäkkäät potilaat*

Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta ikääntyvien potilaiden hoidossa, koska metformiini ja sitagliptiini erittyvät munuaisten kautta. Munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti metformiiniin liittyvän maitohappoasidoosin välttämiseksi, erityisesti iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmistetta ei pidä käyttää 10–17 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon riittämättömän tehon vuoksi. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2. Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmistetta ei ole tutkittu alle 10-vuotiailla pediatrisilla potilailla.

#### Antotapa

Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmistetta tulee ottaa kahdesti vuorokaudessa ruokailun yhteydessä metformiinin käyttöön liittyvien maha-suolikanavan haittavaikutusten vähentämiseksi.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmisteen käyttö on vasta-aiheinen potilaille, joilla on todettu:

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohdat 4.4 ja 4.8);
- akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi);
- diabeettisen kooman esivaihe (prekooma);
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min) (ks. kohta 4.4);
- jokin akuutti tila, joka voi vaikuttaa munuaisten toimintaan, kuten:
  - kuivuminen,
  - vaikea infektio,
  - sokki,
  - suonensisäisesti annetut jodipitoiset varjoaineet (ks. kohta 4.4);
- akuutti tai krooninen sairaus, joka voi aiheuttaa kudoshypoksiaa, kuten:
  - sydämen vajaatoiminta tai hengitysvajaus,
  - hiljattain sairastettu sydäninfarkti;
  - sokki;
- maksan vajaatoiminta;
- akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi;
- imetys.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

## Yleistä

Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmistetta ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa, eikä sitä saa käyttää diabeettisen ketoasidoosin hoidossa.

## Akuutti haimatulehdus

DPP-4:n estäjien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen riski. Potilaille tulee kertoa akuutin haimatulehduksen tyypillisestä oireesta: jatkuva, voimakas vatsakipu. Haimatulehduksen on todettu hävinneen, kun sitagliptiinin käyttö on lopetettu (tukihoidon kanssa tai ilman sitä), mutta hyvin harvoja nekrotisoivia tai hemorragisia haimatulehduksia ja/tai kuolemia on raportoitu. Jos haimatulehduksista epäillään, Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmisteen ja muiden sitä mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden käyttö tulee lopettaa. Jos akuutin haimatulehduksen diagnoosi on varmistunut, Sitagliptin/Metformin Zentiva-hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aiemmin ollut haimatulehdus.

## Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen mutta vakava metabolinen komplikaatio, jota ilmenee useimmiten munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä tai kardiorespiratorisen sairauden tai sepsiksen yhteydessä. Munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä metformiinia kertyy elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Nestehukan (vaikea oksentelu tai ripuli, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä metformiinin käyttö on tauotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpainelääkkeiden, diureettien ja tulehduskipulääkkeiden) käyttö on aloitettava varoen. Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkittynyt paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia potentiaalisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaille ja/tai hoitajille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyypioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyy kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava metformiinin käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH (< 7,35), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhte.

## Munuaistoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen (ks. kohta 4.2). Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmiste on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on tauotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila (ks. kohta 4.3).

## Hypoglykemia

Kun Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmistetta annetaan yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voivat potilaat olla hypoglykemiavaarassa. Siksi sulfonyyliurea- tai insuliiniannoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

## Yliherkkyysoireet

Sitagliptiinia saaneilla potilailla on raportoitu vakavia yliherkkyysoireita lääkkeen tultua kliniseen käyttöön. Näitä reaktioita ovat mm. anafylaksia, angioedeema sekä eksfoliativiset ihoreaktiot mukaan lukien Stevens–Johnsonin syndrooma. Reaktiot ilmenivät ensimmäisen kolmen kuukauden kuluessa sitagliptiinihoidon aloittamisesta, joskus jopa ensimmäisen annoksen jälkeen. Jos yliherkkyysoireita epäillään, Sitagliptin/Metformin Zentiva-hoito on keskeytettävä, tapahtuman muut mahdolliset syyt selvitettävä ja aloitettava vaihtoehtoinen diabeteslääkitys (ks. kohta 4.8).

## Rakkulainen pemfigoidi

DPP-4:n estäjiä, mukaan lukien sitagliptiinia, saaneilla potilailla on raportoitu rakkulaista pemfigoidia lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön. Jos rakkulaista pemfigoidia epäillään, Sitagliptin/Metformin Zentiva-hoito on keskeytettävä.

#### Leikkaushoito

Sitagliptin/Metformin Zentiva-hoito on tauotettava yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalianestesiassa tehtävän leikkauksen yhteydessä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai perorallisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

#### Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa metformiinin kumuloitumiseen ja maitohappoasidoosin riskin suurenemiseen. Sitagliptin/Metformin Zentiva-hoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

#### Kliinisen tilan muutokset potilailla, joiden tyyppin 2 diabetes on aiemmin ollut hyvässä hoitotasapainossa

Jos potilaalla, jonka tyyppin 2 diabetes on aikaisemmin pysynyt Sitagliptin/Metformin Zentiva-hoidolla hyvässä hoitotasapainossa, todetaan laboratorioarvojen poikkeavuuksia tai kliininen sairaus (varsinkin jokin epämääräinen ja vaikeasti määritettävä tila), on aloitettava heti tutkimukset ketoasidoosin tai maitohappoasidoosin toteamiseksi. Tutkimuksiin on liitettävä seerumin elektrolyyttien ja ketoaineiden, veren glukoosin ja tarvittaessa veren pH:n sekä laktaatti-, pyruvaatti- ja metformiinipitoisuuksien määritykset. Jos jompikumpi asidoosimuoto todetaan, lääkitys on heti lopetettava ja aloitettava korjaavat hoitotoimenpiteet.

#### B<sub>12</sub>-vitamiinin puutos

Metformiini voi pienentää B<sub>12</sub>-vitamiinin pitoisuutta seerumissa. B<sub>12</sub>-vitamiinin pitoisuuden pienuuden riski suurenee metformiiniannoksen suurentuessa, hoidon pitkittyessä ja/tai jos potilaalla on riskitekijöitä, joiden tiedetään aiheuttavan B<sub>12</sub>-vitamiinin puutosta. Jos potilaalla epäillään B<sub>12</sub>-vitamiinin puutosta (esimerkiksi anemian tai neuropatian yhteydessä), B<sub>12</sub>-vitamiinin pitoisuuksia seerumissa on seurattava. B<sub>12</sub>-vitamiinin pitoisuuksien säännöllinen seuranta voi olla tarpeen, jos potilaalla on B<sub>12</sub>-vitamiinin puutoksen riskitekijöitä. Metformiinihoitoa on jatkettava niin kauan kuin se on hyvin siedetty eikä sille ole vasta-aiheita, ja B<sub>12</sub>-vitamiinin puutoksen yhteydessä on tarjottava asianmukaista korjaavaa hoitoa voimassa olevien hoitosuosituksen mukaisesti.

#### Natrium

Kalvopäällysteiset tabletit sisältävät natriumia: Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Sitagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa) ja metformiinin (1000 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen toistuva annostelu tyyppin 2 diabetesta sairastaville potilaille ei muuttanut merkittävästi sitagliptiinin eikä metformiinin farmakokinetiikkaa.

Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmisteesta ei ole tehty farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Niitä on kuitenkin tehty molemmista vaikuttavista aineista, sitagliptiinista ja metformiinista.

#### Samanaikaista käyttöä ei suositella

##### Alkoholi

Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohappoasidoosin riski etenkin paaston, vajaan ravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

##### Jodivarjoaineet

Sitagliptin/Metformin Zentiva-hoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Varotoimia vaativat yhdistelmät

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Tällaisia ovat esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, myös selektiiviset syklo-oksigenaasi [COX] II:n estäjät, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, etenkin loop-diureetit. Munuaistoiminnan tarkka seuranta on tarpeen, jos tällaisia valmisteita otetaan käyttöön tai käytetään yhdessä metformiinin kanssa.

Systeeminen metformiinaltistus saattaa suurentua ja maitohappoasidoosin riski suurentua, jos käytetään samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka häiritsevät munuaistubuluksissa kuljetusmekanismeja, jotka ovat osallisina myös metformiinin eliminoitumisessa munuaisten kautta (esim. orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2:n [OCT2] tai monilääke- ja toksisten aineiden ekstruusioproteiinin [MATE] estäjät, kuten ranolatsiini, vandetanibi, dolutegraviiri ja simetidiini). Samanaikaisen käytön hyödyt ja riskit on arvioitava. Jos tällaisia valmisteita annetaan samanaikaisesti, glukoositasapainoa on seurattava tarkoin ja annostuksen muuttamista suositellulla annosalueella ja diabeteslääkityksen muuttamista on harkittava.

Glukokortikoideilla (systemiset ja paikalliset), beeta-2-agonisteilla ja diureeteilla on luontainen veren glukoosipitoisuutta suurentava vaikutus. Tästä on kerrottava potilaille, ja glukoosiarvoja on seurattava tavanomaista tiheämmin, erityisesti kun hoito näillä lääkkeillä aloitetaan. Diabeteslääkkeen annosta on muutettava tarvittaessa näiden lääkkeiden käytön aikana sekä käytön lopettamisen yhteydessä.

ACE:n estäjät voivat pienentää veren glukoosipitoisuutta. Diabeteslääkkeen annosta on muutettava tarvittaessa näiden lääkkeiden käytön aikana ja niiden käytön lopettamisen yhteydessä.

#### Muiden lääkeaineiden vaikutukset sitagliptiiniin

Alla esitetyt kliinisten ja *in vitro* -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten vaara on pieni käytettäessä sitagliptiinia samanaikaisesti muiden lääkeaineiden kanssa.

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että sitagliptiinin vähäisestä metaboliasta vastaa pääasiallisesti CYP3A4-entsyymi yhdessä CYP2C8-entsyymin kanssa. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, metabolialla, myös CYP3A4-välitteisellä metabolialla, on vain vähäinen merkitys sitagliptiinin poistumisessa elimistöstä. Metabolian rooli sitagliptiinin eliminoitumisessa voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Siksi on mahdollista, että voimakkaat CYP3A4:n estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, klaritromysiini) voivat muuttaa sitagliptiinin farmakokinetiikkaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai ESRD-potilailla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty kliinistä tutkimusta, jossa olisi arvioitu voimakkaiden CYP3A4:n estäjien vaikutuksia.

Kuljetusproteiineja koskevat tutkimukset osoittivat *in vitro*, että sitagliptiini on P-glykoproteiinin ja orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (OAT3:n) substraatti. Probenesidi esti sitagliptiinin OAT3-välitteistä kuljetusta *in vitro*, vaikka kliinisesti merkittävien interaktioiden vaaraa pidetään pienenä. OAT3:n estäjien samanaikaista antamista ei ole tutkittu *in vivo*.

**Siklosporiini:** Siklosporiinin, voimakkaan P-glykoproteiinin estäjän, vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan selvitettiin yhdessä tutkimuksessa. Kun 100 mg sitagliptiinia ja 600 mg siklosporiinia annettiin samanaikaisesti kerta-annoksina suun kautta, suureni sitagliptiinin AUC-arvo noin 29 % ja  $C_{max}$ -arvo noin 68 %. Näiden sitagliptiinin farmakokinetiikassa tapahtuvien muutosten ei katsottu olevan kliinisesti merkittäviä. Myöskään sitagliptiinin munuaispuhdistuma ei muuttunut merkittävästi. Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei siten ole odotettavissa muiden P-glykoproteiinin estäjien kanssa.

#### Sitagliptiinin vaikutukset muihin lääkeaineisiin

**Digoksiini:** Sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa. Kun 0,25 mg digoksiinia ja 100 mg sitagliptiinia annettiin samanaikaisesti päivittäin 10 vuorokauden ajan, digoksiinin AUC-arvo plasmassa suureni keskimäärin 11 % ja plasman C<sub>max</sub>-arvo keskimäärin 18 %. Digoksiiniannoksen muuttamista ei suositella. Potilaiden, joilla on digoksiinimyrkytyksen vaara, vointia tulisi kuitenkin seurata, kun sitagliptiinia ja digoksiinia annetaan samanaikaisesti.

*In vitro* -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitagliptiini ei estä eikä indusoi CYP450-isoentsyymejä. Kliinisissä tutkimuksissa sitagliptiini ei muuttanut merkittävästi metformiinin, glibenklamidin, simvastatiinin, rosiglitasonin, varfariinin eikä oraalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaa. Tämä osoittaa *in vivo*, että sitagliptiinin yhteisvaikutukset CYP3A4:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n ja orgaanisten kationien kuljettajan (OCT) substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä. Sitagliptiini voi olla P-glykoproteiinin heikko estäjä *in vivo*.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Sitagliptiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurilla sitagliptiiniannoksilla käytettäessä (ks. kohta 5.3).

Rajallisten tietojen perusteella metformiinin käyttöön raskaana oleville naisille ei liity suurentunutta synnynnäisten epämuodostumien vaaraa. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu viitteitä metformiinin haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos potilas toivoo tulevansa tai tulee raskaaksi käytön aikana, on hoito keskeytettävä ja vaihdettava insuliinihoitoon mahdollisimman pian.

##### Imetys

Tämän lääkevalmisteen vaikuttavien aineiden yhdistelmää ei ole tutkittu imettävillä eläimillä. Kun vaikuttavia aineita on tutkittu erikseen, sekä sitagliptiinin että metformiinin on todettu erittyvän imettävien rottien maitoon. Metformiini erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö sitagliptiini ihmisen rintamaitoon. Siksi imettävien naisten ei pidä käyttää Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmistetta (ks. kohta 4.3).

##### Hedelmällisyys

Eläinkokeista saadut tiedot eivät viittaa siihen, että sitagliptiini vaikuttaisi urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen. Tiedot vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen puuttuvat.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn. Autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että sitagliptiinin käytön aikana on todettu heitehuimausta ja uneliaisuutta.

Potilaita tulee lisäksi varoittaa hypoglykemian mahdollisuudesta, kun Sitagliptin Metformin Zentiva-valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sitagliptin/Metformin Zentiva-tableteilla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia, mutta Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmisteen biologinen samanarvoisuus on osoitettu samanaikaisesti annettujen sitagliptiinin ja metformiinin kanssa (ks. kohta 5.2). Vakavia haittavaikutuksia on raportoitu, mukaan lukien haimatulehdusta ja yliherkkyysoireita. Hypoglykemiaa on raportoitu yhteiskäytössä sulfonyyliurean (13,8 %) ja insuliinin (10,9 %) kanssa.



## Haittavaikutustaulukko

### *Sitagliptiini ja metformiini*

Haittavaikutukset luetellaan seuraavassa elinryhmittäin ja absoluuttisen esiintyvyyden mukaan MedDRA-suositusten mukaisia termejä käyttäen (taulukko 1). Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

**Taulukko 1: Haittavaikutusten esiintymistiheys plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa pelkällä sitagliptiinilla ja metformiinilla sekä lääkevalmisteen tultua markkinoille.**

<b>Haittavaikutus</b>	<b>Haittavaikutusten esiintymistiheys</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	
trombosytopenia	Harvinainen
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
ylherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot <sup>*,†</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	
hypoglykemia <sup>†</sup>	Yleinen
pienentynyt B <sub>12</sub> -vitamiinin pitoisuus / B <sub>12</sub> -vitamiinin puutos <sup>†</sup>	Yleinen
<b>Hermosto</b>	
uneliaisuus	Melko harvinainen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
interstitiaalinen keuhkosairaus <sup>*</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
ripuli	Melko harvinainen
pahoinvointi	Yleinen
ilmavaivat	Yleinen
ummetus	Melko harvinainen
ylävatsakivut	Melko harvinainen
oksentelu	Yleinen
akuutti haimatulehdus <sup>*,†,‡</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
fataali ja ei-fataali hemorraginen ja nekrotisoiva haimatulehdus <sup>*,†</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
<b>Iho ja ihonalaiskudos</b>	
kutina <sup>*</sup>	Melko harvinainen
angioedeema <sup>*,†</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
ihottuma <sup>*,†</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
nokkosihottuma <sup>*,†</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
ihon vaskuliitti <sup>*,†</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
eksfoliativiset ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndrooma <sup>*,†</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
Rakkulainen pemfigoidi <sup>*</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
nivelsärky <sup>*</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
lihassärky <sup>*</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
raajojen särky <sup>*</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
selkäsärky <sup>*</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
artropatia <sup>*</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
<b>Munaiset ja virtsatie</b>	

heikentynyt munuaisten toiminta*	Esiintymistiheys tuntematon
äkillinen munuaisten vajaatoiminta*	Esiintymistiheys tuntematon

\* Haittavaikutukset todettiin lääkevalmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

† Ks. kohta 4.4.

‡ Ks. jäljempänä Kardiovaskulaarista turvallisuutta kartoittava tutkimus (TECOS).

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Joitain haittavaikutuksia todettiin useammin tutkimuksissa, joissa annettiin sitagliptiinia ja metformiinia yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa, kuin pelkästään sitagliptiinilla ja metformiinilla tehdyissä tutkimuksissa. Näitä haittavaikutuksia olivat hypoglykemia (esiintymistiheys hyvin yleinen yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa), ummetus (yleinen sulfonyyliurean kanssa), perifeerinen turvotus (yleinen pioglitatsonin kanssa) ja päänsärky sekä suun kuivuminen (melko harvinaisia insuliinin kanssa).

### *Sitagliptiini*

Tutkimuksissa, joissa sitagliptiinia 100 mg kerran vuorokaudessa yksin annettuna verrattiin plaseboon, haittavaikutuksina raportoitiin päänsärky, hypoglykemia, ummetus ja heitehuimaus.

Näillä potilailla raportoitiin haittatapahtumia, joiden syy-yhteyttä lääkkeeseen ei ollut vahvistettu ja joita esiintyi vähintään 5 %:lla kaikista potilaista. Näitä olivat ylähengitystieinfektio ja nasofaryngiitti. Lisäksi raportoitiin arthroosia ja raajojen särkyä, joiden esiintymistiheys oli melko harvainen (sitagliptiinia saaneilla > 0,5 % suurempi kuin vertailuryhmässä).

### *Metformiini*

Ruoansulatuskanavan oireita raportoitiin hyvin yleisesti metformiinilla kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Ruoansulatuskanavan oireita kuten pahoinvointia, oksentelua, ripulia, vatsakipua ja ruokahaluttomuutta esiintyy yleisimmin hoitoa aloitettaessa ja ne häviävät useimmiten itsestään. Muita metformiinin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia ovat metallin maku suussa (yleinen), maitohappoasidoosi, maksan toimintahäiriöt, maksatulehdus, nokkosihottuma, punoitus ja kutina (hyvin harvinaisia).

Esiintymistiheydet perustuvat EU-alueella käytössä olevien metformiinin valmisteyhteenvetotekstien tietoihin.

### Pediatriset potilaat

Tyyppin 2 diabetesta sairastavilla 10–17-vuotiailla pediatriassa potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmisteen haittavaikutusprofiili oli yleisesti ottaen vertailukelpoinen aikuisilla havaittuun. Pediatriassa potilailla, jotka käyttivät tai eivät käyttäneet insuliinia taustahoitona, sitagliptiinin käyttöön liittyi suurentunut hypoglykemiariski.

### *Kardiovaskulaarista turvallisuutta kartoittava tutkimus (TECOS)*

TECOS-tutkimuksen (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) lähtöryhmien mukaisessa (intention-to-treat, ITT) potilasjoukossa oli mukana 7332 potilasta, jotka saivat sitagliptiinia 100 mg vuorokaudessa (tai 50 mg/vrk, jos lähtötilanteen eGFR-arvo oli  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ja 7339 potilasta, jotka saivat plaseboa. Kumpikin hoito lisättiin tavanomaiseen hoitoon, joka tähtäsi paikallisten hoitosuosituksen mukaisiin HbA<sub>1c</sub>:n ja kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden tavoitteisiin. Vakavien haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuus oli sitagliptiinia saaneilla potilailla samanlainen kuin plaseboa saaneilla potilailla.

Lähtöryhmien mukaisessa (ITT) potilasjoukossa vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus potilailla, jotka käyttivät lähtötilanteessa insuliinia ja/tai sulfonyyliureaa, oli sitagliptiiniiryhmässä 2,7 % ja plaseboryhmässä 2,5 %. Potilailla, jotka eivät käyttäneet lähtötilanteessa insuliinia ja/tai sulfonyyliureaa, vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus oli sitagliptiiniiryhmässä 1,0 % ja plaseboryhmässä 0,7 %. Vahvistettujen haimatulehdustapahtumien ilmaantuvuus oli sitagliptiiniiryhmässä 0,3 % ja plaseboryhmässä 0,2 %.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista.

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä tutkittavia, sitagliptiinia annettiin jopa 800 mg:n kerta-annoksina. Yhdessä tutkimuksessa 800 mg:n sitagliptiiniannokseen liittyi hyvin vähäinen QTc-ajan piteneminen, jolla ei katsottu olevan kliinistä merkitystä. Yli 800 mg:n annoksista ei ole kokemusta kliinisissä tutkimuksissa. Toistuvaisannoksilla tehdyissä faasin I tutkimuksissa ei havaittu annokseen liittyviä kliinisiä haittavaikutuksia, kun sitagliptiinia annettiin enintään 600 mg/vrk enintään 10 vuorokauden ajan ja 400 mg/vrk enintään 28 vuorokauden ajan.

Metformiinin suuri yliannos (tai muut samanaikaiset maitohappoasidoosin riskitekijät) voi johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätapaus, joka vaatii kiireellistä sairaalahoitoa. Laktaatti ja metformiini voidaan poistaa elimistöstä tehokkaimmin hemodialyysin avulla.

Kliinisissä tutkimuksissa noin 13,5 % annoksesta poistui 3–4 tuntia kestäneen hemodialyysin aikana. Pitkitettyä hemodialyysia voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua. Ei tiedetä, poistuuko sitagliptiini peritoneaaldialyysissä.

Yliannostustapauksissa on perusteltua aloittaa tavanomaiset tukitoimenpiteet, esimerkiksi poistaa imeytymätön lääkeaine ruoansulatuskanavasta, tarkkailla potilaan tilaa (mm. EKG-rekisteröinnin avulla) ja käynnistää tarvittaessa tukihoidotoimenpiteet.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, Oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD07

Sitagliptin/Metformin Zentiva auttaa parantamaan tyypin 2 diabetesta sairastavan potilaan glukoositasapainoa yhdistämällä kaksi veren glukoosipitoisuutta pienentävää lääkeainetta, joiden vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan: sitagliptiinin, joka on dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4:n) estäjä, ja metformiinihydrokloridin, joka kuuluu biguanidien ryhmään.

#### Sitagliptiini

Sitagliptiini on suun kautta annettava, voimakas ja erittäin selektiivinen dipeptidyylipeptidaasi-4 (DPP-4) -entsyymien estäjä, joka on tarkoitettu tyypin 2 diabeteksen hoitoon. DPP-4-estäjien ryhmään kuuluvien lääkeaineiden teho perustuu niiden inkretiinien määrää suurentavaan vaikutukseen. Estämällä DPP-4-entsyymien toimintaa sitagliptiini suurentaa kahden tunnetun aktiivisen inkretiinihormonin, glukagonin kaltaisen peptidi-1:n (glucagon-like peptide-1, GLP-1) ja glukoosista riippuvaisen insulintrooppisen polypeptidin (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP), pitoisuuksia. Inkretiinit ovat osa endogeenista järjestelmää, joka osallistuu elimistön glukoositasapainon fysiologiseen säätelyyn. Kun veren glukoosipitoisuus on normaali tai suurentunut, GLP-1 ja GIP lisäävät insuliinin tuotantoa ja vapautumista haiman beetasoluista. Lisäksi GLP-1

vähentää glukagonin eritystä haiman alfasoluista, mikä vähentää maksan glukoosintuotantoa. Kun veren glukoosipitoisuus on alhainen, GLP-1 ja GIP eivät lisää insuliinin vapautumista eivätkä vähennä glukagonin eritystä. Sitagliptiini on voimakas ja erittäin selektiivinen DPP-4-entsyymin estäjä eikä estä tälle läheistä sukua olevien DPP-8- ja DPP-9-entsyymien toimintaa terapeuttisina pitoisuuksina. Sitagliptiinilla on erilainen kemiallinen rakenne ja farmakologinen vaikutus kuin GLP1-analogeilla, insuliinilla, sulfonyyliureoilla tai meglitinideillä, biguanideilla, PPAR  $\gamma$ - (peroxisome proliferator-activated gamma) agonisteilla, alfa-glukosidaasin estäjillä ja amyliinilogeilla.

Terveillä tutkittavilla tehdyssä kahden vuorokauden tutkimuksessa yksinään annettu sitagliptiini suurensi aktiivisen GLP-1:n pitoisuutta, kun taas metformiini yksinään suurensi aktiivisen GLP-1:n pitoisuutta ja GLP-1:n kokonaispitoisuutta samassa määrin. Yhtä aikaa annettaessa sitagliptiinilla ja metformiinilla oli additiivinen vaikutus aktiivisen GLP-1:n pitoisuuksiin. Sitagliptiini suurensi aktiivisen GIP:n pitoisuutta, mutta metformiinilla ei ollut vastaavaa vaikutusta.

#### *Kliininen teho ja turvallisuus*

Kaiken kaikkiaan sitagliptiini paransi glukoositasapainoa, kun sitä käytettiin yksin tai yhdistelmähoitona tyyppin 2 diabetesta sairastaville aikuisille potilaille.

Kliinisissä tutkimuksissa ainoana lääkkeenä annettu sitagliptiini paransi glukoositasapainoa ja laski merkittävästi hemoglobiini A1c -arvoa (HbA1c) sekä glukoosin paastoarvoja ja aterianjälkeisiä arvoja. Plasman glukoosin paastoarvojen lasku todettiin kolmen viikon kuluttua tehdyssä ensimmäisessä paastoarvojen mittauksessa. Hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin plaseboa saaneilla. Sitagliptiinihoitoa saaneiden potilaiden paino ei noussut lähtötasosta. Beetasolutoimintaa kuvaavien sijaismuuttujien paranemista todettiin. Näitä olivat HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), proinsuliini-insuliini-suhde ja beetasolujen reaktioherkkyden määrittäminen ateriarasituskokeella (meal tolerance test), jossa näytteet otettiin tiheästi.

#### Tutkimukset sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmästä

Yhdessä plasebokontrolloidussa 24 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin metformiinihoitoon lisätyn sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta, sitagliptiini paransi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä merkittävästi plaseboon verrattuna. Painon muutos lähtötasosta oli samaa luokkaa sekä sitagliptiinia että plaseboa saaneilla potilailla. Tässä tutkimuksessa hypoglykemiaa raportoitiin esiintyneen yhtä paljon sitagliptiinia ja plaseboa saaneilla potilailla.

24 viikkoa kestäneessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa potilaille annettiin aloitushoitona sitagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa) ja metformiinin (500 mg tai 1000 mg kahdesti vuorokaudessa) yhdistelmähoitoa. Yhdistelmähoito paransi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä verrattuna sitagliptiiniin ja metformiiniin yksin annettuna. Paino laski sitagliptiinia yhdessä metformiinin kanssa saaneilla potilailla saman verran kuin pelkkää metformiinia tai plaseboa saaneilla potilailla; pelkkää sitagliptiinia saaneiden potilaiden paino ei muuttunut lähtötasosta. Hypoglykemiaa esiintyi saman verran kaikissa hoitoryhmissä.

#### Tutkimus sitagliptiinin, metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmästä

Plasebokontrolloidussa 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä glimepiridiin (joko yksinään tai yhdessä metformiinin kanssa). Sitagliptiinin lisääminen glimepiridiin ja metformiiniin paransi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä. Sitagliptiinia saaneiden potilaiden paino nousi hiukan (+1,1 kg) plaseboa saaneisiin potilaisiin verrattuna.

#### Tutkimus sitagliptiinin, metformiinin ja PPAR $\gamma$ -agonistin yhdistelmästä

Plasebokontrolloidussa 26 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmähoitoon lisätyn sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta. Sitagliptiinin lisääminen pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmään paransi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä. Painon muutos lähtötasosta oli sitagliptiinia saaneilla potilailla samaa luokkaa kuin plaseboa saaneilla. Myös hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin plaseboa saaneilla.

### Tutkimus sitagliptiinin, metformiinin ja insuliinin yhdistelmästä

Plasebokontrolloidussa 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin insuliiniin (vakaa annos vähintään 10 viikon ajan) lisätyn sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa), metformiinin kanssa tai ilman sitä (vähintään 1500 mg), tehoa ja turvallisuutta. Sekoiteinsuliinin keskimääräinen vuorokausiannos potilaille oli 70,9 yksikköä vuorokaudessa. Keskipitkä- tai pitkävaikutteisen insuliinin keskimääräinen vuorokausiannos potilaille oli 44,3 yksikköä. Taulukossa 2 on niiden potilaiden tiedot, jotka saivat myös metformiinia (73 % potilaista). Sitagliptiinin lisääminen hoitoon paransi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä. Potilaiden paino ei muuttunut merkittävästi lähtötasosta kummassakaan ryhmässä.

**Taulukko 2: HbA<sub>1c</sub>-arvot plasebokontrolloiduissa sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoitotutkimuksissa\***

Tutkimus	Lähtötason keskimääräinen HbA <sub>1c</sub> -arvo (%)	HbA <sub>1c</sub> -arvon keskimääräinen muutos (%) lähtötasosta	Plasebokorjattu HbA <sub>1c</sub> -arvon keskimääräinen muutos (%) (95 % CI)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättyinä metformiinihoitoon <sup>†</sup> (n = 453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättyinä glimepiridi- + metformiinihoitoon <sup>†</sup> (n = 115)	8,3	-0,6 <sup>†</sup>	-0,9 <sup>†,‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättyinä pioglitatsoni- + metformiinihoitoon <sup>†</sup> (n = 152)	8,8	-1,2 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-1,0, -0,5)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättyinä insuliini- + metformiinihoitoon <sup>†</sup> (n = 223)	8,7	-0,7 <sup>§</sup>	-0,5 <sup>§,‡</sup> (-0,7, -0,4)
Aloitushoitona (kahdesti vuorokaudessa): <sup>†</sup> Sitagliptiini 50 mg + metformiini 500 mg (n = 183)	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†,‡</sup> (-1,8, -1,3)
Aloitushoitona (kahdesti vuorokaudessa): <sup>†</sup> Sitagliptiini 50 mg + metformiini 1000 mg (n = 178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†,‡</sup> (-2,3, -1,8)

\* Kaikki hoidetut potilaat (an intention-to-treat analysis)

<sup>†</sup> Keskiarvo (least square means), jossa on otettu huomioon edeltävä antihyperglykeeminen lääkitys ja lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub>-arvo.

<sup>‡</sup> p < 0,001 verrattuna plaseboon tai plaseboon + yhdistelmähoitoon.

<sup>†</sup> HbA<sub>1c</sub>-arvo (%) viikolla 24.

<sup>¶</sup> HbA<sub>1c</sub>-arvo (%) viikolla 26.

<sup>§</sup> Keskiarvo (least squares mean), jossa on otettu huomioon insuliinin käyttö 1. tutkimuskäynnillä (sekoiteinsuliini vs. muu insuliini (keskipitkä- tai pitkävaikutteinen)) ja lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub>-arvo.

Yhdessä 52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa annetun 100 mg:n sitagliptiiniannoksen tai glipitsidin (sulfonyyliurean) tehoa ja turvallisuutta, kun niitä annettiin metformiinia ainoastaan saaville potilaille, joiden glukoositasapaino ei ollut riittävän hyvin hallinnassa. Tässä tutkimuksessa sitagliptiini oli yhtä tehokas kuin glipitsidi HbA<sub>1c</sub>-arvon pienentämisessä (keskimääräinen muutos lähtötasosta -0,7 % viikolla 52, lähtötason HbA<sub>1c</sub>-arvo noin 7,5 % molemmissa ryhmissä). Vertailuryhmässä käytetty keskimääräinen glipitsidiannos oli 10 mg/vrk, ja noin 40 % potilaista tarvitsi glipitsidiannoksen ≤ 5 mg/vrk koko tutkimuksen ajan. Niiden potilaiden määrä, jotka keskeyttivät hoidon riittämättömän tehon vuoksi, oli kuitenkin suurempi sitagliptiini- kuin glipitsidiryhmässä. Sitagliptiinia saaneilla potilailla todettiin merkittävä keskimääräinen painonlasku lähtötasoon verrattuna (-1,5 kg), kun taas glipitsidiä saaneiden potilaiden paino nousi merkittävästi (+1,1 kg). Tässä tutkimuksessa sitagliptiinihoito paransi ja glipitsidihoito heikensi proinsuliini-insuliini-suhdetta, joka kuvaa insuliinin synteesin ja vapautumisen tehokkuutta. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli sitagliptiiniiryhmässä (4,9 %) merkittävästi pienempi kuin glipitsidiryhmässä (32,0 %).

24 viikon pituiseen plasebokontrolloituun tutkimukseen osallistui 660 potilasta. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) insuliinia säästävää tehoa ja turvallisuutta, kun se lisättiin glargiini-insuliiniin yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä (vähintään 1 500 mg) insuliinihoidon tehostamisen aikana. Metformiinia käyttäneiden potilaiden lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub> oli 8,70 % ja lähtötilanteen insuliiniannos oli 37 IU/vrk. Potilaita kehoitettiin titraamaan glargiini-insuliinin annos sormenpäästä otettavan paastoglukoosiarvon mukaan. Viikolla 24 metformiinia käyttäneiden potilaiden insuliinin vuorokausiannos oli suurentunut 19 IU/vrk potilailla, jotka saivat sitagliptiinia, ja 24 IU/vrk potilailla, jotka saivat plaseboa. HbA<sub>1c</sub>-arvo pieneni sitagliptiinia, metformiinia ja insuliinia saaneilla potilailla -1,35 % verrattuna -0,90 %:iin potilailla, jotka saivat plaseboa, metformiinia ja insuliinia, ja ero oli -0,45 % [95 % CI: -0,62, -0,29]. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli 24,9 % potilailla, jotka saivat sitagliptiinia, metformiinia ja insuliinia, ja 37,8 % potilailla, jotka saivat plaseboa, metformiinia ja insuliinia. Ero johtui pääasiassa sellaisten potilaiden suuremmasta osuudesta plaseboryhmässä, joilla oli vähintään 3 hypoglykemiaepisodia (9,1 vs. 19,8 %). Vakavien hypoglykemioiden ilmaantuvuudessa ei ollut eroa.

## Metformiini

### *Vaikutusmekanismi*

Metformiini on biguanidi, joka pienentää veren glukoosipitoisuutta sekä aterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei kiihdytä insuliinin eritystä eikä siten aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiini voi vaikuttaa kolmella tavalla:

- estämällä glukoosin uudismuodostusta ja glykogenolyysiä ja vähentämällä siten maksan glukoosintuotantoa,
- lisäämällä kohtalaisesti insuliiniherkkyyttä lihaksissa, mikä tehostaa glukoosin soluunottoa ja hyväksikäyttöä perifeerisissä kudoksissa,
- hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistosta.

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin. Metformiini lisää solukalvon spesifisten glukoosin kuljettajaproteiinien (GLUT-1 ja GLUT-4) kuljetuskapasiteettia.

### *Kliininen teho ja turvallisuus*

Metformiini vaikuttaa suotuisasti ihmisen rasva-aineenvaihduntaan riippumatta sen vaikutuksesta veren glukoosipitoisuuteen. Tämä on osoitettu terapeutisilla annoksilla kontrolloiduissa keskipitkissä tai pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridiarvoja.

Satunnaistettu seurantatutkimus (UKPDS) on vahvistanut veren glukoosipitoisuuden intensiivisen säätelyn pitkäaikaisen hyödyn tyypin 2 diabeteksessa. Analysoidut tulokset osoittivat, että ylipainoisilla metformiinilla hoidetuilla potilailla, joilla pelkkä ruokavalihoito oli epäonnistunut:

- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski pieneni merkittävästi metformiiniiryhmässä (29,8 tapahtumaa/1000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun

- ryhmään verrattuna (43,3 tapahtumaa/1000 potilasvuotta),  $p = 0,0023$ , ja ainoana lääkkeenä sulfonyyliureaa tai insuliinia saaneiden potilaiden yhdistettyihin tuloksiin verrattuna (40,1 tapahtumaa/1000 potilasvuotta),  $p = 0,0034$
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttinen riski pieneni merkittävästi: metformiini 7,5 tapausta/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio 12,7 tapausta/1000 potilasvuotta,  $p = 0,017$
  - kaikkien kuolemantapausten absoluuttinen riski pieneni merkittävästi: metformiini 13,5 tapausta/1000 potilasvuotta, pelkällä ruokavaliolla hoidettu ryhmä 20,6 tapausta/1000 potilasvuotta ( $p = 0,011$ ) ja ainoana lääkkeenä sulfonyyliureaa tai insuliinia saaneet ryhmät 18,9 tapausta/1000 potilasvuotta ( $p = 0,021$ )
  - sydäninfarktin absoluuttinen riski pieneni merkittävästi: metformiini 11 tapausta/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio 18 tapausta/1000 potilasvuotta, ( $p = 0,01$ )

TECOS oli satunnaistettu tutkimus, jonka lähtöryhmien mukaisessa (ITT) potilasjoukossa oli mukana 14 671 potilasta, joiden HbA<sub>1c</sub>-arvo oli  $\geq 6,5 - 8,0$  % ja joilla oli todettu kardiovaskulaarisairaus. Potilaat saivat sitagliptiinia (7332) 100 mg/vrk (tai 50 mg/vrk, jos lähtötilanteen eGFR-arvo oli  $\geq 30 - < 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai plaseboa (7339) yhdistettynä tavanomaiseen hoitoon, joka tähtäsi paikallisten hoitosuosituksen mukaisiin HbA<sub>1c</sub>:n ja kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden tavoitteisiin. Potilaita, joiden eGFR-arvo oli  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ei otettu mukaan tutkimukseen. Tutkimuksen potilasjoukosta 2004 potilasta oli  $\geq 75$ -vuotiaita ja 3324 potilaalla oli munuaisten vajaatoiminta (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Tutkimuksen aikana sitagliptiini- ja plaseboryhmien HbA<sub>1c</sub>-arvojen eron arvioitu keskiarvo (SD) oli 0,29 % (0,01), 95 %:n luottamusväli (CI) (-0,32, -0,27);  $p < 0,001$ .

Ensisijainen yhdistetty kardiovaskulaarinen päätetapahtuma oli kardiovaskulaarikuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin, ei-fataalin aivohalvauksen tai epästabiliasta angina pectoriksesta johtuneen sairaalahoidon ensimmäinen ilmaantuminen. Toissijaisia kardiovaskulaarisia päätetapahtumia olivat kardiovaskulaarikuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin tai ei-fataalin aivohalvauksen ensimmäinen ilmaantuminen, ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman yksittäisten osioiden ensimmäinen ilmaantuminen, kaikki kuolemansyyt käsittävä kuolleisuus ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuneet sairaalahoidot.

Tavanomaiseen hoitoon yhdistetty sitagliptiini ei lisännyt tyypin 2 diabeetikoiden merkittävien kardiovaskulaaristen haittatapahtumien riskiä eikä sydämen vajaatoiminnasta johtuneen sairaalahoidon riskiä verrattuna tavanomaiseen hoitoon ilman sitagliptiinia 3 vuoden mediaaniseuranta-ajan jälkeen (taulukko 3).

**Taulukko 3: Yhdistettyjen kardiovaskulaaristen tapahtumien ja tärkeimpien toissijaisien tapahtumien ilmaantuvuudet**

	Sitagliptiini 100 mg		Plasebo		Vaarasuhde (HR) (95% CI)	p-arvo <sup>†</sup>
	N (%)	Ilmaantuvuus / 100 potilasvuotta*	N (%)	Ilmaantuvuus / 100 potilasvuotta *		
<b>Analyyssi lähtöryhmien mukaisesta (ITT) potilasjoukosta</b>						
<b>Potilaiden lukumäärä</b>	7 332		7 339			
<b>Ensisijainen yhdistetty päätte tapahtuma</b> (Kardiovaskulaarikuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivohalvaus tai epästabiliasta angina)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	<0,001

pectoriksesta johtunut sairaalahoito)						
<b>Toissijainen yhdistetty päätte tapahtuma</b> (Kardiovaskulaarikuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
<b>Toissijainen tapahtuma</b>						
Kardiovaskulaarikuolema	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Kaikki sydäninfarktit (fataalit ja ei-fataalit)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Kaikki aivohalvaukset (fataalit ja ei-fataalit)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Epästabiilista angina pectoriksesta johtunut sairaalahoito	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Kuolema, kuolemansyystä riippumatta	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Sydämen vajaatoiminnasta johtunut sairaalahoito <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

\* Ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti lasketaan seuraavasti:  $100 \times$  (niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla oli  $\geq 1$  tapahtuma hyväksyttävän altistumisjakson aikana / seuranta-ajan potilasvuosien kokonaismäärä).

† Perustuu alueen mukaan osoitettuun Coxin malliin. Yhdistetyissä päätetapahtumissa p-arvot vastaavat vertailukelpoisuutta (non-inferiority) osoittavaa testiä, joka pyrkii osoittamaan, että vaarasuhde on alle 1,3.

Kaikissa muissa päätetapahtumissa, p-arvot vastaavat vaarasuhteiden eroa osoittavaa testiä.

‡ Sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon analyysissä otettiin huomioon sydämen vajaatoiminnan esiintyminen lähtötilanteessa.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset sitagliptiini/metformiinin käytöstä tyyppin 2 diabeteksen hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks.kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Lisähoitona käytetyn sitagliptiinin turvallisuutta ja tehoa tyyppin 2 diabetesta sairastavilla pediatriassa potilailla (10–17-vuotiailla), joiden glukoositasapaino joko yhdessä insuliinihoidon kanssa tai ilman insuliinihoitoa annetulla metformiinihoidolla oli riittämätön, arvioitiin kahdessa 54 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa. Sitagliptiinin lisäämistä hoitoon (sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoitona tai sitagliptiinin ja hitaasti vapautuvan (depot) metformiinin yhdistelmähoitona) verrattiin lumelääkkeen lisäämiseen metformiini- tai metformiini-depotvalmiste -hoitoon.

Paremmuus HbA<sub>1c</sub>-arvon pienenemisen suhteen osoitettiin sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoidolla ja sitagliptiinin ja metformiini-depotvalmisteen yhdistelmähoidolla verrattuna metformiiniin viikon 20 kohdalla näiden kahden tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä, mutta yksittäisten tutkimusten tulokset eivät olleet johdonmukaiset. Lisäksi sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoidon tai sitagliptiinin ja metformiini-depotvalmisteen yhdistelmähoidon parempaa tehoa verrattuna metformiiniin ei havaittu viikon 54 kohdalla. Tästä syystä Sitagliptin Metformin Zentiva-valmistetta ei pidä käyttää 10–17 vuoden ikäisten lasten hoitoon riittämättömän tehon vuoksi (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Sitagliptiini/metformiini



Terveillä tutkittavilla tehty biologista samanarvoisuutta arvioiva tutkimus osoitti, että sitagliptiini/metformiinihydrokloridi-yhdistelmätabletit vastaavat biologisesti erillisinä tabletteina annettua sitagliptiinin ja metformiinihydrokloridin yhdistelmää.

Seuraavat tiedot koskevat sitagliptiini/metformiini-valmisteen erillisten vaikuttavien aineiden farmakokineettisiä ominaisuuksia.

### Sitagliptiini

#### *Imeytyminen*

Kun sitagliptiinia annettiin terveille tutkittaville 100 mg:n annoksena suun kautta, sitagliptiini imeytyi nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa ( $T_{max}$ -arvojen mediaani) saavutettiin 1–4 tunnin kuluttua annoksesta, sitagliptiinin keskimääräinen AUC-arvo oli 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ,  $C_{max}$ -arvo oli 950 nM.

Sitagliptiinin absoluuttinen hyötyosuus on noin 87 %. Samanaikaisesti annettu rasvainen ateria ei vaikuttanut sitagliptiinin farmakokinetiikkaan, joten sitagliptiini voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Sitagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni suhteessa annokseen.  $C_{max}$ - ja  $C_{24h}$ -arvojen annosvastetta ei pystytty toteamaan ( $C_{max}$ -arvo suureni enemmän ja  $C_{24h}$ -arvo vähemmän kuin annosvasteisesti).

#### *Jakautuminen*

Terveille tutkittaville laskimoon annetun 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen sitagliptiinin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 198 litraa. Pieni osa sitagliptiinista (38 %) sitoutuu palautuvasti plasman proteiineihin.

#### *Biotransformaatio*

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa erittymällä muuttumattomana virtsaan ja vain vähäisessä määrin metaboloitumalla. Noin 79 % sitagliptiinista erittyy muuttumattomana virtsaan.

Suun kautta annetun [ $^{14}\text{C}$ ]-sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 16 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi sitagliptiinin metaboliitteina. Kuutta metaboliittia havaittiin hyvin pieninä määrinä, eikä niillä ole todennäköisesti osuutta sitagliptiinin DPP-4-entsyymin toimintaa estävään vaikutukseen plasmassa. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että sitagliptiinin vähäisestä metaboloitumisesta vastasi ensisijaisesti CYP3A4-entsyymi ja sen ohella CYP2C8-entsyymi.

*In vitro* -tutkimusten tulokset osoittivat, että sitagliptiini ei ole CYP-isoentsyymien CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eikä 2B6 estäjä eikä CYP3A4:n ja CYP1A2:n induktori.

#### *Eliminaatio*

Terveille tutkittaville suun kautta annetun [ $^{14}\text{C}$ ]-sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 100 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen (13 %) tai virtsaan (87 %) viikon kuluessa annoksesta. Näennäinen terminaalinen puoliintumisaika oli suun kautta annetun 100 mg:n sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 12,4 tuntia. Sitagliptiini kumuloituu vain hyvin vähän käytettäessä toistuvaisannoksia. Munuaispuhdistuma oli noin 350 ml/min.

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa erittymällä munuaisten kautta aktiivisen tubulussekreetin välityksellä. Sitagliptiini on ihmisen orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (hOAT-3:n) substraatti, ja tämä proteiini saattaa osallistua sitagliptiinin eliminoitumiseen munuaisissa. hOAT-3-proteiinin kliinistä merkitystä sitagliptiinin kuljetuksessa ei ole vahvistettu. Sitagliptiini on myös P-glykoproteiinin substraatti, ja myös tämä proteiini saattaa toimia sitagliptiinin eliminoitumisen välittäjänä munuaisissa. Siklosporiini, P-glykoproteiinin estäjä, ei kuitenkaan pienentänyt sitagliptiinin munuaispuhdistumaa. Sitagliptiini ei ole orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2:n (OCT2:n), orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 1:n (OAT1:n) eikä kuljetusproteiinien PEPT1 tai PEPT2 substraatti. Sitagliptiini ei estänyt OAT3-välitteistä ( $\text{IC}_{50} = 160 \mu\text{M}$ ) tai P-glykoproteiinvälitteistä (jopa 250  $\mu\text{M}$ ) kuljetusta terapeuttisesti merkityksellisinä plasmapitoisuuksina *in vitro*. Kliinisessä tutkimuksessa sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa, mikä viittaa siihen, että sitagliptiini voi olla P-glykoproteiinin heikko estäjä.

### *Ominaisuudet eri potilasryhmissä*

Sitagliptiinin farmakokinetiikka oli yleisesti samanlainen terveillä tutkittavilla ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Sitagliptiinin pienennetyn annoksen (50 mg) farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa kerta-annostutkimuksessa, jossa eriasteista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita verrattiin terveisiin tutkittaviin. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, sekä potilaita, joilla oli hemodialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Lisäksi arvioitiin populaatiofarmakokineettisilla analyyseillä munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia sitagliptiinin farmakokinetiikkaan tyypin 2 diabetesta ja lievää, kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (ESRD mukaan lukien) sairastavilla potilailla.

Vertailuryhmän terveisiin tutkittaviin nähden sitagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni noin 1,2-kertaiseksi lievää munuaisten vajaatoimintaa ( $GFR \geq 60 - < 90$  ml/min) ja 1,6-kertaiseksi kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ( $GFR \geq 45 - < 60$  ml/min) sairastavilla potilailla. Tämän suuruiset erot eivät ole kliinisesti merkityksellisiä, joten tällaisilla potilailla annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Sitagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ( $GFR \geq 30 - < 45$  ml/min) sairastavilla potilailla noin kaksinkertaiseksi ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ( $GFR < 30$  ml/min) sairastavilla (hemodialyysihoitoa saavat ESRD-potilaat mukaan lukien) noin nelinkertaiseksi. Sitagliptiini poistui vähäisessä määrin hemodialyysissä (13,5 % poistui 3–4 tuntia kestäneessä hemodialyysissä, joka alkoi 4 tunnin kuluttua annoksesta).

### *Maksan vajaatoiminta*

Sitagliptiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä eikä kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pughin pistearvo  $\leq 9$ ). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin pistearvo  $> 9$ ) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinisiä kokemuksia. Koska sitagliptiini kuitenkin eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, vaikean maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan sitagliptiinin farmakokinetiikkaan.

### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella. Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan. Sitagliptiinin pitoisuus plasmassa oli iäkkäillä (65–80-vuotiailla) tutkittavilla noin 19 % suurempi kuin nuoremmilla.

### *Pediatriiset potilaat*

Sitagliptiinin (50 mg:n, 100 mg:n tai 200 mg:n kerta-annosten) farmakokinetiikkaa tutkittiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla pediatriisilla potilailla (10–17-vuotiailla). Tässä potilasryhmässä annoksen suhteen korjattu plasman sitagliptiinin AUC-arvo oli noin 18 % pienempi kuin tyypin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla potilailla 100 mg:n annoksella. Sitagliptiinia ei ole tutkittu alle 10-vuotiailla pediatriisilla potilailla.

### *Muut potilasryhmät*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen, etnisen taustan eikä painoindeksin (BMI) perusteella. Faasin I tutkimusten farmakokineettisistä tiedoista tehdyn analyysin ja faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella näillä ominaisuuksilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan.

### Metformiini

#### *Imeytyminen*

Maksimipitoisuus ( $T_{max}$ ) saavutetaan 2,5 tunnissa suun kautta otetun metformiiniannoksen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on terveillä tutkittavilla 500 mg:n metformiinitabletin jälkeen noin 50–60 %. Suun kautta otetun annoksen jälkeen ulosteisiin päätyi imeytymättömänä 20–30 % annoksesta.

Suun kautta otetun metformiinin imeytyminen on epätäydellistä ja saturoituvaa. Metformiinin imeytymisen farmakokinetiikan oletetaan olevan epälineaarista. Tavanomaisia metformiiniannoksia ja annosväliä käytettäessä plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 24–48 tunnissa, ja se on yleensä alle 1 µg/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiinin maksimipitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) ei ylittänyt arvoa 5 µg/ml edes enimmäisannoksia käytettäessä.

Ruoka vähentää ja hidastaa jonkin verran metformiinin imeytymistä. 850 mg:n annoksen jälkeen plasman huippupitoisuus pieneni 40 %, AUC-arvo pieneni 25 % ja plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika piteni 35 minuuttia. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta.

#### *Jakautuminen*

Sitoutuminen plasman proteiineihin on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Huippupitoisuus veressä on pienempi kuin huippupitoisuus plasmassa, ja se saavutetaan jokseenkin samaan aikaan. Punasolut ovat todennäköisesti toissijainen jakautumistila. Keskimääräinen jakautumistilavuus ( $V_d$ ) vaihteli välillä 63–276 litraa.

#### *Biotransformaatio*

Metformiini erittyi muuttumattomana virtsaan. Ihmisillä ei ole havaittu metaboliitteja.

#### *Eliminaatio*

Metformiinin munuaispuhdistuma on > 400 ml/min, mikä osoittaa, että metformiini eliminoituu glomerulusfiltraation ja tubulussekreetin kautta. Suun kautta annetun annoksen jälkeen laskettu eliminoitumisen terminaalinen puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia. Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, munuaispuhdistuma pienenee suhteessa kreatiniinipuhdistumaan ja eliminoitumisen puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa plasman metformiinipitoisuuden suurenemiseen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Sitagliptin/Metformin Zentiva-valmistetta ei ole tutkittu eläinkokeissa.

16 viikon tutkimuksissa, joissa koirille annettiin joko metformiinia yksin tai yhdistettynä sitagliptiiniin, ei havaittu yhdistelmähoitoon liittyvää lisätoksisuutta. Näissä tutkimuksissa vaikutukseton annostaso (NOEL) oli sitagliptiinilla noin 6-kertainen ja metformiinilla noin 2,5-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon.

Seuraavat tulokset on saatu tutkimuksissa, joissa on annettu sitagliptiinia tai metformiinia erikseen.

#### Sitagliptiini

Jyrsijöillä havaittiin munuais- ja maksatoksisuutta systeemillä altistustasolla, joka oli 58-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon, kun taas vaikutukseton altistustaso oli 19-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Rotilla esiintyi etuhampaan epämuodostumia altistustasolla, joka oli 67-kertainen kliiniseen altistustasoon verrattuna; rotilla tehdyssä 14 viikon tutkimuksessa tämän löydöksen vaikutukseton altistustaso oli 58-kertainen. Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tunneta. Koirilla havaittiin ohimeneviä hoitoon liittyviä fyysisiä muutoksia, joista jotkut viittaavat hermotoksisuuteen, kuten suuhengitystä, syljenerityksen lisääntymistä, valkoisia vaahtomaisia oksennuksia, ataksiaa, vapinaa, aktiivisuustason laskua ja/tai selän köyristymistä altistustasolla, joka oli noin 23-kertainen verrattuna kliiniseen altistustasoon. Lisäksi havaittiin histologisesti hyvin vähäistä tai vähäistä luurankolihassten surkastumista käytettäessä annoksia, jotka saivat aikaan systeemisen altistuksen, joka oli noin 23-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Näiden löydösten vaikutukseton altistustaso oli 6-kertainen verrattuna kliiniseen altistustasoon.

Prekliinisissä tutkimuksissa sitagliptiinilla ei ole todettu olevan geenitoksisia vaikutuksia. Sitagliptiini ei ollut karsinogeeninen hiirille. Rotilla maksa-adenoomien ja -karsinoomien ilmaantuvuus kasvoi systeemillä altistustasolla, joka oli 58-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Maksatoksisuuden on osoitettu korreloivan maksakasvainten muodostumiseen rotilla, joten rottien maksakasvainten lisääntyminen johtui todennäköisesti pitkään jatkuneesta maksatoksisuudesta tätä suurta annosta

annettaessa. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi (vaikutukseton altistustaso 19-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon) näitä kasvainmuutoksia ei pidetä merkityksellisinä ihmisille.

Kun uros- ja naarasrotille annettiin sitagliptiinia ennen parittelua ja parittelun aikana, ei havaittu hoitoon liittyviä, hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Pre- ja postnataalisissa kehitystutkimuksissa rotilla sitagliptiini ei aiheuttanut haittavaikutuksia.

Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa havaittiin hoitoon liittyvää vähäistä kylkiluuepämudostumien (kylkiluiden puuttumisen, hypoplasian ja taipuisuuden) lisääntymistä niiden rottien sikiöillä, joiden systeeminen altistustaso oli yli 29-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Kaniineilla havaittiin emotoksisuutta altistustasolla, joka oli yli 29-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi nämä löydökset eivät viittaa merkittävään vaaraan ihmisen lisääntymiselle. Sitagliptiini erittyy imettävien rottien maitoon huomattavassa määrin (maito/plasma suhde: 4:1).

### Metformiini

Metformiinin prekliiniset tiedot, jotka perustuvat farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tuloksiin eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH 102)

Povidoni

Natriumlauryylisulfaatti

Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste (Sitagliptin/Metformin Zentiva 50 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen) (Opadry QX Pinkki)

Makrogoli (PEG) polyvinyylialkoholi oksaskopolymeeri (E1209)

Talkki (E553b)

Titaanidioksidi (E171)

Rasvahappojen mono- ja diglyseridit (E471)

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Puanainen rautaoksidi (E172)

#### Kalvopäällyste (Sitagliptin/Metformin Zentiva 50 mg/1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen) (Opadry QX Ruskea)

Makrogoli (PEG) polyvinyylialkoholi oksaskopolymeeri (E1209)

Talkki (E553b)

Titaanidioksidi (E171)

Puanainen rautaoksidi (E172)

Rasvahappojen mono- ja diglyseridit (E471)

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Musta rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PVC/PVdC-Alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 14, 28, 56, 60 ja 196 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-tölkki, jossa PP-suljin sisältää silikageelikuivausaineen.

Pakkauskoot: 196 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy,

102 37 Praha 10,

Tšekki

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MTnr: 38209 (50 mg/850 mg)

MTnr: 38210 (50 mg/1000 mg)

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.07.2024

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sitagliptin/Metformin Zentiva 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Sitagliptin/Metformin Zentiva 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller sitagliptinhydrokloridmonohydrat motsvarande 50 mg sitagliptin och 850 mg metforminhydroklorid.

Varje filmdragerad tablett innehåller sitagliptinhydrokloridmonohydrat motsvarande 50 mg sitagliptin och 1000 mg metforminhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Sitagliptin/Metformin Zentiva 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter är ovala, bikonvexa, ungefär 20,5 x 9,5 mm, rosa, märkta med "S476" på ena sidan och släta på den andra.

Sitagliptin/Metformin Zentiva 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter är ovala, bikonvexa, ungefär 21,5 mm x 10,0 mm, bruna, märkta med "S477" på ena sidan och släta på den andra.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

För vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2:

Sitagliptin/Metformin Zentiva är indicerat som ett tillägg till kost och motion för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin i monoterapi eller patienter som redan behandlas med en kombination av sitagliptin och metformin i separata tabletter.

Sitagliptin/Metformin Zentiva är indicerat i kombination med en sulfonureid (dvs. trippel kombinationsterapi) som ett tillägg till kost och motion hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin och en sulfonureid.

Sitagliptin/Metformin Zentiva är indicerat som en trippel kombinationsterapi med en peroxisome proliferatoraktiv receptor gamma (PPAR $\gamma$ )-agonist (dvs. en tiazolidindion) som ett tillägg till kost och motion hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin och en PPAR $\gamma$ -agonist.

Sitagliptin/Metformin Zentiva är också indicerat som tilläggsbehandling till insulin (dvs. trippel kombinationsterapi) för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter där kost och motion tillsammans med stabil dos av insulin och metformin inte ger tillfredsställande glykemisk kontroll.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen vid antihyperglykemisk behandling med Sitagliptin/Metformin Zentiva ska vara individuell och baseras på patientens behandlingsregim i dagsläget, effekt och tolerabilitet och ska inte överstiga maximal rekommenderad daglig dos på 100 mg sitagliptin.

### ***Vuxna med normal njurfunktion (GFR ≥ 90 ml/min)***

Patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin i monoterapi  
Hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med metformin i monoterapi ska en vanlig startdos ge en sitagliptindos motsvarande 50 mg två gånger dagligen (totalt 100 mg dagligen) plus den dos av metformin som redan tas.

Patienter som byter från samtidig behandling med sitagliptin och metformin i separata tabletter  
Hos patienter som byter från samtidig behandling med sitagliptin och metformin i separata tabletter ska den inledande dosen av Sitagliptin/Metformin Zentiva motsvara den som redan tas med sitagliptin och metformin i separata tabletter.

Patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots kombinationsterapi med maximal tolererbar dos av metformin och en sulfonureid

En dos ska ge en sitagliptindos motsvarande 50 mg två gånger dagligen (totalt 100 mg dagligen) och motsvarande metformindos som redan tas. När Sitagliptin/Metformin Zentiva tas i kombination med en sulfonureid kan en lägre dos av sulfonureiden övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

Patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots kombinationsterapi med maximal tolererbar dos av metformin och en PPAR $\gamma$ -agonist

En dos ska ge en sitagliptindos motsvarande 50 mg två gånger dagligen (totalt 100 mg dagligen) och motsvarande metformindos som redan tas.

Patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots kombinationsterapi med insulin och maximal tolererbar dos av metformin

En dos ska ge en sitagliptindos motsvarande 50 mg två gånger dagligen (totalt 100 mg dagligen) och motsvarande metformindos som redan tas. När Sitagliptin/Metformin Zentiva tas i kombination med insulin kan en lägre dos av insulinet krävas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

För de olika metformindoserna finns Sitagliptin/Metformin Zentiva tillgängligt i styrkorna 50 mg sitagliptin och 850 mg respektive 1 000 mg metforminhydroklorid.

Alla patienter ska fortsätta med sin rekommenderade kost med en lämplig fördelning av kolhydratintag under dagen.

### **Särskilda patientgrupper**

#### ***Nedsatt njurfunktion***

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet [GFR] ≥60 ml/min). GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst en gång årligen därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t ex var tredje till var sjätte månad.

Den maximala dygnsdosen av metformin ska helst delas upp i 2–3 dagliga doser. Faktorer som kan öka risken för laktatacidos (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart med metformin hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Om ingen lämplig styrka av Sitagliptin/Metformin Zentiva finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

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



60–89	Den maximala dygnsdosen är 3 000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	Den maximala dygnsdosen är 100 mg.
45–59	Den maximala dygnsdosen är 2 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Den maximala dygnsdosen är 100 mg.
30–44	Den maximala dygnsdosen är 1 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Den maximala dygnsdosen är 50 mg.
<30	Metformin är kontraindicerat.	Den maximala dygnsdosen är 25 mg.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Sitagliptin/Metformin Zentiva ska inte ges till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Äldre*

Eftersom metformin och sitagliptin utsöndras via njurarna, bör Sitagliptin/Metformin Zentiva användas med försiktighet vid stigande ålder. Regelbundna kontroller av njurfunktionen är nödvändig för att förhindra metforminassocierad laktatacidos, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### *Pediatrik population*

Sitagliptin/Metformin Zentiva bör inte användas av barn och ungdomar mellan 10 och 17 år p.g.a. otillräcklig effekt. Tillgängliga data anges i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2. Sitagliptin/Metformin Zentiva har inte studerats hos pediatrika patienter under 10 år.

#### Administreringsätt

Sitagliptin/Metformin Zentiva ska ges två gånger dagligen i samband med måltid för att minska de gastrointestinala biverkningar som förknippas med metformin.

### **4.3 Kontraindikationer**

Sitagliptin/Metformin Zentiva är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot den de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4 och 4.8);
- alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidosis);
- diabetisk prekoma;
- svårt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min) (se avsnitt 4.4);
- akuta tillstånd som eventuellt kan påverka njurfunktionen såsom:
  - dehydrering,
  - svår infektion,
  - chock
  - intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel (se avsnitt 4.4);
- akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi såsom:
  - hjärtsvikt eller svikt i andningsorganen,
  - nyligen genomgången hjärtinfarkt,
  - chock;
- nedsatt leverfunktion;
- akut alkoholförgiftning, alkoholism;
- amning.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänt

Sitagliptin/Metformin Zentiva ska inte användas hos patienter med typ 1-diabetes och ska inte användas för behandling av diabetesketoacidosis.

### Akut pankreatit

Användning av DPP-4-hämmare har förknippats med en risk att utveckla akut pankreatit. Patienter bör informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår buksmärta. Resolution av pankreatit har observerats efter utsättning av sitagliptin (med eller utan understödande behandling), men mycket sällsynta fall av nekrotiserande eller hemorragisk pankreatit och/eller dödsfall har rapporterats. Om man misstänker pankreatit ska behandling med Sitagliptin/Metformin Zentiva och andra potentiellt misstänkta läkemedel sättas ut. Om akut pankreatit bekräftas bör Sitagliptin/Metformin Zentiva inte återinsättas. Försiktighet bör iaktas hos patienter med anamnes på pankreatit.

### Laktatacidos

Laktatacidos, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidos.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidos (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symptom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet (<7,35), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

### Njurfunktion

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter, se avsnitt 4.2. Sitagliptin/Metformin Zentiva är kontraindicerat för patienter med GFR <30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen (se avsnitt 4.3).

### Hypoglykemi

Patienter som behandlas med Sitagliptin/Metformin Zentiva i kombination med en sulfonureid eller med insulin kan löpa risk för hypoglykemi. En sänkning av sulfonureid- eller insulindosen kan därför bli nödvändig.

### Överkänslighetsreaktioner

Efter godkännandet har fall av allvarliga överkänslighetsreaktioner rapporterats hos patienter som behandlats med sitagliptin. Dessa reaktioner innefattar anafylaxi, angioödem och exfoliativa hudtillstånd inklusive Stevens-Johnsons syndrom. Dessa reaktioner debuterade inom de 3 första månaderna efter påbörjad behandling med sitagliptin, varav vissa fall efter den första dosen. Om en överkänslighetsreaktion misstänks ska behandlingen med Sitagliptin/Metformin Zentiva avslutas, andra potentiella orsaker till händelsen bör utvärderas och alternativ diabetesbehandling bör påbörjas (se avsnitt 4.8).

### Bullös pemfigoid

Fall av bullös pemfigoid har rapporterats efter godkännandet hos patienter som tar DPP-4-hämmare, inklusive sitagliptin. Vid misstanke om bullös pemfigoid bör behandlingen med Sitagliptin/Metformin Zentiva avbrytas.

### Kirurgiska ingrepp

Sitagliptin Metformin/Zentiva måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

#### Administrering av joderat kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Sitagliptin/Metformin Zentiva ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil (se avsnitt 4.3 och 4.5).

#### Förändring av klinisk status hos patienter med tidigare kontrollerad typ 2-diabetes

En patient med tidigare välkontrollerad typ 2-diabetes under behandling med Sitagliptin/Metformin Zentiva och som utvecklar avvikande laboratorievärden eller klinisk sjukdom (speciellt vag eller odefinierad sjukdom) bör omedelbart utvärderas för tecken på ketoacidosis eller laktatacidos.

Utvärderingen bör innefatta serumelektrolyter och ketoner, blodglukos och, om indikerat, blod pH, laktat, pyruvat och metforminnivåer. Om acidosis i någon form uppstår ska behandlingen omedelbart sättas ut och andra lämpliga åtgärder vidtagas.

#### Vitamin B<sub>12</sub>-brist

Metformin kan minska vitamin B<sub>12</sub>-nivåerna i serum. Risken för låga nivåer av vitamin B<sub>12</sub> ökar med ökad dos metformin, behandlingens längd och/eller hos patienter med riskfaktorer som är kända för att orsaka vitamin B<sub>12</sub>-brist. Vid misstanke om vitamin B<sub>12</sub>-brist (t.ex. vid anemi eller neuropati), ska serumnivåerna av vitamin B<sub>12</sub> övervakas. Periodisk övervakning av vitamin B<sub>12</sub> kan vara nödvändig hos patienter med riskfaktorer för vitamin B<sub>12</sub>-brist. Metforminbehandling ska fortsätta så länge den tolereras och inte är kontraindicerad och lämplig korrigerande behandling för vitamin B<sub>12</sub>-brist ska ges i enlighet med gällande kliniska riktlinjer.

#### Natrium

Filmdragerad tablett innehåller natrium: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig administrering av multipla doser sitagliptin (50 mg två gånger dagligen) och metformin (1 000 mg två gånger dagligen) påverkade inte väsentligt farmakokinetiken för sitagliptin eller metformin hos patienter med typ 2-diabetes.

Farmakokinetiska interaktionsstudier med Sitagliptin/Metformin Zentiva har inte utförts. Studier på de enskilda aktiva substanserna sitagliptin och metformin har dock utförts.

#### Samtidig användning rekommenderas inte

##### Alkohol

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

##### Joderade kontrastmedel

Sitagliptin/Metformin Zentiva ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### Kombinationer som kräver försiktighet vid användning

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAID, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

Samtidig användning av läkemedel som interagerar med vanliga njurtubulära transportsystem involverade i njurutsöndringen av metformin (t.ex. organic cationic transporter-2 [OCT2] / multidrug and toxin extrusion transporter [MATE] hämmare som ranolazin, vandetanib, dolutegravir och cimetidin) kan öka systemisk exponering av metformin och kan öka risken för laktatacidos. Överväg nytta och risker med samtidig användning. Noggrann övervakning av glykemisk kontroll, dosjusteringar inom rekommenderade doseringar och ändringar i diabetesbehandlingen ska övervägas när sådana läkemedel används samtidigt.

Glukokortikoider (givet systemiskt eller som lokal administrering), beta-2-agonister och diuretika har en viss hyperglykemisk aktivitet. Patienten bör informeras och blodglukosvärdet kontrolleras oftare, särskilt i början av behandlingen med denna typ av läkemedel. Om nödvändigt kan dosen av det antihyperglykemiska läkemedlet behöva justeras vid samtidig behandling med andra läkemedel och vid utsättandet.

ACE-hämmare kan minska blodglukosnivåerna. Om nödvändigt bör dosen av det antihyperglykemiska läkemedlet justeras vid samtidig behandling med det andra läkemedlet och vid utsättandet.

#### Påverkan av andra läkemedel på sitagliptin

*In vitro* och kliniska data som redovisas nedan tyder på att risken för kliniskt betydelsefulla interaktioner vid samtidigt givna läkemedel är låg.

*In vitro* studier indikerade att det enzym som huvudsakligen svarar för sitagliptins begränsade metabolism är CYP3A4, med hjälp av CYP2C8. Hos patienter med normal njurfunktion har metabolismen, även den via CYP3A4, endast ringa betydelse för clearance av sitagliptin. Metabolism kan spela en mer väsentlig roll för elimineringen av sitagliptin vid kraftigt nedsatt njurfunktion eller kronisk njursjukdom (ESRD, end-stage renal disease). Av denna anledning är det möjligt att potenta CYP3A4-hämmare (som ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromycin) kan påverka farmakokinetiken för sitagliptin hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller kronisk njursjukdom (ESRD). Effekterna av potenta CYP3A4-hämmare vid kraftigt nedsatt njurfunktion har inte utvärderats i någon klinisk studie.

*In vitro* transportörstudier visade att sitagliptin är ett substrat för p-glykoprotein och OAT3 (organic anion transporter-3). OAT3-medierad transport av sitagliptin hämmades *in vitro* av probenecid, dock bedöms risken för kliniskt betydelsefulla interaktioner som liten. Samtidig administrering av OAT3-hämmare har inte utvärderats *in vivo*.

*Ciklosporin*: En studie genomfördes för att utvärdera effekten av ciklosporin, en potent hämmare av p-glykoprotein, på sitagliptins farmakokinetik. Samtidig administrering av en peroral engångsdos sitagliptin 100 mg och en peroral engångsdos ciklosporin 600 mg ökade AUC och  $C_{max}$  för sitagliptin med cirka 29% respektive 68%. Dessa förändringar av sitagliptins farmakokinetik bedömdes inte vara kliniskt betydelsefulla. Njurclearance för sitagliptin påverkades inte väsentligt. Kliniskt betydelsefulla interaktioner med andra hämmare av p-glykoprotein förväntas därför inte.

#### Effekten av sitagliptin på andra läkemedel

*Digoxin*: Sitagliptin hade en liten effekt på plasmakoncentrationer av digoxin. Efter administrering av 0,25 mg digoxin tillsammans med 100 mg sitagliptin dagligen under 10 dagar, ökade AUC i plasma för digoxin med i medeltal 11% och  $C_{max}$  i plasma med i medeltal 18%. Ingen dosjustering rekommenderas för digoxin. Patienter med risk för digoxintoxicitet bör dock följas noga när sitagliptin och digoxin ges samtidigt.

*In vitro* data indikerar att sitagliptin varken hämmar eller inducerar CYP450-isoenzymer. I kliniska studier påverkade inte sitagliptin väsentligt farmakokinetiken för metformin, glibenklamid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller peroral antikonceptionsmedel. Sitagliptin visade därmed *in vivo* ringa benägenhet att interagera med CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-substrat och organiska katjontransportörer (OCT). Sitagliptin kan vara en svag p-glykoprotein-hämmare *in vivo*.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med sitagliptin saknas. Djurstudier av sitagliptin har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3).

Begränsade data tyder på att användning av metformin hos gravida kvinnor inte är förenad med en ökad risk för kongenitala malformationer. Djurstudier med metformin har inte visat några skadliga effekter med avseende på graviditet, embryogen eller fetal utveckling, födande eller postnatal utveckling (se även avsnitt 5.3).

Sitagliptin/Metformin Zentiva ska inte användas under graviditet. Om en patient planerar att bli gravid eller om graviditet upptäcks, ska behandlingen sättas ut och insulinbehandling inledas så snart som möjligt.

### Amning

Inga studier på digivande djur har utförts med de kombinerade aktiva substanserna i detta läkemedel. I studier utförda på de enskilda aktiva substanserna, utsöndras både sitagliptin och metformin i bröstmjolk hos råttor. Metformin utsöndras i små mängder i bröstmjolk hos människa. Det är okänt huruvida sitagliptin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Sitagliptin/Metformin Zentiva ska därför inte användas av kvinnor som ammar (se avsnitt 4.3).

### Fertilitet

Data från djur tyder inte på att sitagliptinbehandling har effekt på fertilitet hos män och kvinnor. Data för människor saknas.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sitagliptin/Metformin Zentiva har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid bilkörning eller användning av maskiner bör det dock tas i beaktande att yrsel och somnolens har rapporterats med sitagliptin.

Dessutom bör patienter vara medvetna om risken för hypoglykemi när Sitagliptin/Metformin Zentiva tas tillsammans med en sulfonureid eller insulin.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Inga terapeutiska kliniska studier har utförts med Sitagliptin/Metformin Zentiva. Sitagliptin/Metformin Zentiva har emellertid visat bioekvivalens med samtidigt administrerat sitagliptin och metformin (se avsnitt 5.2). Allvarliga biverkningar inklusive pankreatit och överkänslighetsreaktioner har rapporterats. Hypoglykemi har rapporterats vid kombination med sulfonureid (13,8%) och insulin (10,9%).

### Tabell med biverkningar

#### *Sitagliptin och metformin*

Biverkningar anges nedan enligt MedDRA organklass och absolut frekvens (tabell 1). Frekvensen definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1: Biverkningsfrekvens som rapporterats från placebokontrollerade kliniska studier med sitagliptin och metformin enbart, och vid uppföljning efter godkännandet**

Biverkning	Biverkningsfrekvens
------------	---------------------

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
trombocytopeni	Sällsynta
<b>Immunsystemet</b>	
överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaxi <sup>*,†</sup>	Ingen känd frekvens
<b>Metabolism och nutrition</b>	
hypoglykemi <sup>†</sup>	Vanliga
vitamin B <sub>12</sub> -brist/underskott <sup>†</sup>	Vanliga
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
somnolens	Mindre vanliga
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
interstitiell lungsjukdom <sup>*</sup>	Ingen känd frekvens
<b>Magtarmkanalen</b>	
diarré	Mindre vanliga
illamående	Vanliga
flatulens	Vanliga
förstoppning	Mindre vanliga
övre buksmärtor	Mindre vanliga
kräkningar	Vanliga
akut pankreatit <sup>*,†,‡</sup>	Ingen känd frekvens
fatal och icke-fatal hemorragisk och nekrotiserande pankreatit <sup>*,†</sup>	Ingen känd frekvens
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
klåda <sup>*</sup>	Mindre vanliga
angioödem <sup>*,†</sup>	Ingen känd frekvens
utslag <sup>*,†</sup>	Ingen känd frekvens
urtikaria <sup>*,†</sup>	Ingen känd frekvens
kutan vaskulit <sup>*,†</sup>	Ingen känd frekvens
exfoliativa hudtillstånd inkluderande Stevens-Johnsons syndrom <sup>*,†</sup>	Ingen känd frekvens
bullös pemfigoid <sup>*</sup>	Ingen känd frekvens
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
artralgi <sup>*</sup>	Ingen känd frekvens
myalgi <sup>*</sup>	Ingen känd frekvens
smärta i extremiteter <sup>*</sup>	Ingen känd frekvens
ryggsmärta <sup>*</sup>	Ingen känd frekvens
artropati <sup>*</sup>	Ingen känd frekvens
<b>Njurar och urinvägar</b>	
nedsatt njurfunktion <sup>*</sup>	Ingen känd frekvens
akut njursvikt <sup>*</sup>	Ingen känd frekvens

\* Biverkningar rapporterade efter marknadsföring.

† Se avsnitt 4.4.

‡ Se nedan TECOS kardiovaskulär säkerhetsstudie

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Vissa biverkningar observerades mer frekvent i studier av kombinationsbehandling med sitagliptin och metformin tillsammans med andra antidiabetesläkemedel än i studier med sitagliptin och metformin enbart. Dessa inkluderade hypoglykemi (frekvens mycket vanliga med sulfonureid eller insulin), förstoppning (vanliga med sulfonureid), perifert ödem (vanliga med pioglitazon), och huvudvärk och muntorrhet (mindre vanliga med insulin).

#### Sitagliptin

I monoterapistudier där sitagliptin 100 mg en gång dagligen jämfördes med placebo, rapporterades följande biverkningar: huvudvärk, hypoglykemi, förstoppning och yrsel.

Hos dessa patienter förekom biverkningar, oavsett om ett samband med läkemedelsbehandling förelåg eller ej, hos minst 5% och innefattade övre luftvägsinfektion och nasofaryngit. Artros och smärta i armar eller ben rapporterades med frekvensen mindre vanliga (>0,5% högre hos patienter som behandlades med sitagliptin än den i kontrollgruppen).

### *Metformin*

Gastrointestinala symtom rapporterades som mycket vanliga i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning av metformin. Gastrointestinala symtom som illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och aptitförlust är vanligt förekommande i början av behandlingen och är i de flesta fall spontant övergående. Ytterligare biverkningar som förknippas med metformin inkluderar metallsmak (vanliga); laktatacidos, leverfunktionsstörningar, hepatit, urtikaria, erytem och klåda (mycket sällsynta).

Frekvensområdena baseras på tillgänglig information från den europeiska produktresumén för metformin.

### Pediatrik population

I kliniska studier med sitagliptin/metformin hos pediatrika patienter mellan 10 och 17 år med typ 2-diabetes mellitus, var biverkningsprofilen generellt jämförbar med den som observerades hos vuxna. Hos pediatrika patienter med eller utan underliggande insulinbehandling associerades sitagliptin med en ökad risk för hypoglykemi.

### *TECOS kardiovaskulär säkerhetsstudie*

Studien "Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin" (TECOS) inkluderade 7 332 patienter behandlade med sitagliptin 100 mg dagligen (eller 50 mg dagligen om utgångsvärdet för eGFR var  $\geq 30$  och  $< 50$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) samt 7 339 patienter behandlade med placebo i intention-to-treat-populationen. Båda behandlingarna var tillagda till sedvanlig behandling för att uppnå regionala målnivåer för HbA<sub>1c</sub> och kardiovaskulära riskfaktorer. Den totala incidensen av allvarliga biverkningar hos patienter som fick sitagliptin var densamma som för patienter som fick placebo.

Bland de patienter som använde insulin och/eller ett sulfonylurealäkemedel vid studiestart i intention-to-treat-populationen, var incidensen av allvarlig hypoglykemi 2,7% hos sitagliptin-behandlade patienter och 2,5% hos placebo-behandlade patienter. Bland patienter som inte använde insulin och/eller ett sulfonylurealäkemedel vid studiestart, var incidensen av allvarlig hypoglykemi 1,0% hos sitagliptin-behandlade patienter och 0,7% hos placebo-behandlade patienter. Incidensen av pankreatit (verifierade av studiekommittén) var 0,3% hos sitagliptin-behandlade patienter och 0,2% hos placebobehandlade.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

I kontrollerade kliniska studier med friska individer administrerades engångsdoser om 800 mg sitagliptin. Minimala ökning av QTc, vilka inte ansågs kliniskt betydelsefulla, observerades i en studie med 800 mg sitagliptin. Det finns ingen erfarenhet av högre doser än 800 mg i kliniska studier. I fas I-studier med multipla doser, observerades inga dosrelaterade biverkningar med sitagliptin med doser upp till 600 mg per dag under perioder om upp till 10 dagar respektive 400 mg per dag under perioder om upp till 28 dagar.

En stor överdos av metformin (eller samtidigt förekommande risker för laktatacidos) kan leda till laktatacidos vilket är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus. Den effektivaste metoden att avlägsna laktat och metformin är hemodialys.

I kliniska studier avlägsnades cirka 13,5% av given dos under 3–4 timmars hemodialys. Om det är kliniskt lämpligt, kan längre hemodialys övervägas. Det är inte känt om sitagliptin kan dialyseras genom peritonealdialys.

I händelse av överdosering är det skäligt att vidtaga vanliga stödjande åtgärder, t.ex. avlägsna icke-absorberade ämnen från magtarmkanalen, iaktta klinisk övervakning (inkluderande EKG) och att vid behov påbörja stödjande behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesläkemedel, Perorala diabetesmedel, kombinationer, ATC-kod A10BD07

Sitagliptin/Metformin Zentiva är en kombination av två antihyperglykemiska läkemedel med kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes; sitagliptin, en dipeptidylpeptidas-4-(DPP-4)-hämmare och metforminhydroklorid, som tillhör klassen biguanider.

#### Sitagliptin

##### *Verkningsmekanism*

Sitagliptin är en peroral, potent och mycket selektiv hämmare av dipeptidylpeptidas-4-(DPP4)-enzymet för behandling av typ 2-diabetes. DPP-4-hämmare tillhör en klass substanser som medierar ökade nivåer av inkretinhormoner. Genom att hämma DPP-4-enzymet ökar sitagliptin nivåerna av två kända aktiva inkretinhormoner, glukagonlik peptid-1 (GLP-1) och glukosberoende insulinotropisk polypeptid (GIP). Inkretinerna utgör delar av ett endogent system som deltar i den fysiologiska regleringen av glukoshomeostasen. När blodglukosnivåerna är normala eller förhöjda, ökar GLP-1 och GIP insulinsyntesen samt insulinfrisättningen från betaceller i bukspottkörteln. GLP-1 sänker dessutom glukagonsekretionen från alfaceller i bukspottkörteln vilket leder till minskad glukosproduktion i levern.

När blodglukoskoncentrationen är låg stimuleras inte insulinfrisättning och glukagonutsöndring hämmas inte. Sitagliptin är en potent och mycket selektiv hämmare av DPP-4 men hämmar inte de närbesläktade enzymerna DPP-8 eller DPP-9 vid terapeutiska koncentrationer. Sitagliptin skiljer sig i kemisk struktur och farmakologisk verkningsmekanism från GLP-1 analoger, insulin, sulfonureider eller meglitinider, biguanider, PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)-agonister, alfa-glukosidashämmare och amylinanaloger.

I en 2-dagars studie med friska individer ökade sitagliptin i monoterapi koncentrationen av aktivt GLP-1 medan metformin i monoterapi ökade koncentrationen av aktivt GLP-1 och totalkoncentrationen av GLP-1 i likvärdig utsträckning. Samtidig behandling med sitagliptin och metformin gav en additiv effekt på koncentrationen av aktivt GLP-1. Sitagliptin, men inte metformin, ökade koncentrationen av aktivt GIP.

##### *Klinisk effekt och säkerhet*

Totalt sett förbättrade sitagliptin den glykemiska kontrollen när det gavs som monoterapi eller som kombinationsbehandling hos vuxna med typ 2-diabetes.

I kliniska studier gav sitagliptin i monoterapi en förbättring av glykemisk kontroll med signifikanta sänkningar av hemoglobin A1c (HbA1c), faste-plasma-glukos (FPG) och postprandiell glukos (PPG). Sänkningar i FPG sågs efter 3 veckor, vilket var den första tidpunkten då FPG mättes. Den



observerade förekomsten av hypoglykemi hos patienter som behandlades med sitagliptin var likvärdig med placebo. Kroppsvikt ökade inte från utgångsvärdet med sitagliptinbehandling. Förbättringar av markörer för betacellsfunktionen, såsom HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), kvoten proinsulin/insulin samt betacellssvar mätt med frekvent tagna måltidstoleranstester, observerades.

#### Studier med sitagliptin i kombination med metformin

I en 24-veckors placebokontrollerad klinisk studie för att utvärdera effekt och säkerhet av sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående metforminbehandling, gav sitagliptin en signifikant förbättring av glykemiska parametrar jämfört med placebo. Skillnaden från utgångsvärdet för kroppsvikt var likvärdig hos patienter behandlade med sitagliptin jämfört med placebo. I denna studie rapporterades en likvärdig förekomst av hypoglykemi hos patienter behandlade med sitagliptin jämfört med placebo.

I en 24-veckors placebokontrollerad faktoriell studie med inledande behandling, gav sitagliptin 50 mg två gånger dagligen i kombination med metformin (500 mg eller 1 000 mg två gånger dagligen) signifikanta förbättringar av glykemiska parametrar jämfört med sitagliptin eller metformin i monoterapi. Minskningen i kroppsvikt med kombinationen sitagliptin och metformin var i nivå med den som sågs för metformin i monoterapi eller placebo: man såg ingen skillnad från utgångsvärdet för kroppsvikt hos patienter med sitagliptin i monoterapi. Förekomsten av hypoglykemi var likvärdig i alla behandlingsgrupper.

#### Studie med sitagliptin i kombination med metformin och en sulfonureid

En 24-veckors placebokontrollerad studie var utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av sitagliptin (100 mg en gång dagligen) som tillägg till glimepirid (i monoterapi eller i kombination med metformin). Tillägg av sitagliptin till glimepirid och metformin gav signifikanta förbättringar av glykemiska parametrar. Patienter som behandlades med sitagliptin visade en liten viktökning (+1,1 kg) jämfört med patienter som fått placebo.

#### Studie med sitagliptin i kombination med metformin och en PPAR $\gamma$ -agonist

En 26-veckors placebokontrollerad studie var utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av sitagliptin (100 mg en gång dagligen) som tillägg till pioglitazon i kombination med metformin. Tillägg av sitagliptin till pioglitazon och metformin gav signifikanta förbättringar av glykemiska parametrar. Förändring från utgångsvärdet för kroppsvikt var likvärdig hos patienter som behandlades med sitagliptin jämfört med placebo. Förekomsten av hypoglykemi var också likvärdig för patienter som behandlades med sitagliptin eller placebo.

#### Studie med sitagliptin i kombination med metformin och insulin

En 24-veckors placebokontrollerad studie var utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av sitagliptin (100 mg en gång dagligen) som tillägg till insulin (med en stabil dosering under minst 10 veckor) med eller utan metformin (minst 1 500 mg). Hos patienter som fick mixinsulin (tvåfasinsulin) var den genomsnittliga dagliga dosen 70,9 IE/dag. Hos patienter som fick medellång- eller långverkande insulin var den genomsnittliga dagliga dosen 44,3 IE/dag. Data från 73% av patienterna som också fick metformin presenteras i tabell 2. Tillägg av sitagliptin till insulin gav signifikanta förbättringar av glykemiska parametrar. Ingen betydelsefull förändring från utgångsvärdet för kroppsvikt observerades i någon av grupperna.

**Tabell 2: HbA<sub>1c</sub> resultat i placebokontrollerade studier med kombinationsbehandling med sitagliptin och metformin\***

Study	Mean baseline HbA <sub>1c</sub> (%)	Mean change from baseline HbA <sub>1c</sub> (%)	Placebo-corrected mean change in HbA <sub>1c</sub> (%) (95 % CI)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående metforminbehandling <sup>1</sup> (N=453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-0,8; -0,5)

Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående glimepirid + metforminbehandling <sup>l</sup> (N=115)	8,3	-0,6 <sup>†</sup>	-0,9 <sup>†,‡</sup> (-1,1; -0,7)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående pioglitazon + metformin-behandling <sup>¶</sup> (N=152)	8,8	-1,2 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-1,0; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående insulin + metforminbehandling <sup>l</sup> (N=223)	8,7	-0,7 <sup>§</sup>	-0,5 <sup>§,‡</sup> (-0,7; -0,4)
Inledande behandling (två gånger dagligen) <sup>l</sup> : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†,‡</sup> (-1,8; -1,3)
Inledande behandling (två gånger dagligen) <sup>l</sup> : Sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†,‡</sup> (-2,3; -1,8)

\* ITT-population (en intention-to-treat analys)

† Minsta kvadratmetoden justerad för tidigare antihyperglykemisk behandlingsstatus och utgångsvärde

‡ p < 0,001 jämfört med placebo eller placebo + kombinationsbehandling

<sup>l</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) vid vecka 24.

<sup>¶</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) vid vecka 26.

<sup>§</sup> Minsta kvadratmetoden justerad för behandling med insulin vid besök 1 (mixinsulin kontra tvåfasinsulin, [medellång- eller långverkande insulin]) och utgångsvärde

I en 52-veckors studie som jämförde effekt och säkerhet vid tillägg av sitagliptin 100 mg en gång dagligen eller glipizid (en sulfonureid) till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med metformin i monoterapi, var sitagliptin likvärdig jämfört med glipizid vad gäller sänkning av HbA<sub>1c</sub> (-0,7% genomsnittlig förändring från utgångsvärdet vid vecka 52 med utgångsvärdet för HbA<sub>1c</sub> på cirka 7,5% i båda grupperna). Den genomsnittliga glipiziddosen i jämförelsegruppen var 10 mg dagligen, cirka 40% av patienterna behövde en glipiziddos på ≤5 mg/dag studien igenom. Det var dock fler patienter i sitagliptingruppen än i glipizidgruppen som avbröt behandlingen på grund av utebliven effekt. Patienter behandlade med sitagliptin uppvisade en signifikant minskning från utgångsvärdet för kroppsvikt jämfört med en signifikant ökning för patienter som fick glipizid (-1,5 kg jämfört med +1,1 kg). I denna studie användes en effektmarkör för insulinsyntes och insulinfrisättning; förhållandet mellan proinsulin och insulin. Detta förhållande förbättrades med sitagliptinbehandling och försämrades med glipizidbehandling. Förekomsten av hypoglykemi var signifikant lägre i sitagliptingruppen (4,9%) än i glipizidgruppen (32,0%).

En 24-veckors placebokontrollerad studie omfattande 660 patienter var utformad för att utvärdera insulinsparande effekt och säkerhet av sitagliptin (100 mg en gång dagligen) som tillägg till insulin glargin med eller utan metformin (minst 1 500 mg) vid intensifierad insulinbehandling. Hos patienter som tog metformin var utgångsvärdet för HbA<sub>1c</sub> 8,70% och insulindosen 37 IE/dag. Patienterna instruerades att titrera sin insulin glargindos baserat på kapillärt fasteglukosvärde. Hos patienter som tog metformin var ökningen av den dagliga insulindosen 19 IE/dag, vid vecka 24, hos patienter som behandlades med sitagliptin och 24 IE/dag hos patienter som behandlades med placebo. Sänkningen av HbA<sub>1c</sub> hos patienter som behandlades med sitagliptin, metformin och insulin var -1,35% jämfört med -0,90% hos patienter som behandlades med placebo, metformin och insulin, en skillnad på -0,45% [95% KI: -0,62, -0,29]. Förekomsten av hypoglykemi var 24,9% hos patienter som behandlades

med sitagliptin, metformin och insulin och 37,8% hos patienter behandlade med placebo, metformin och insulin. Skillnaden berodde främst på att en högre andel av patienterna i placebogruppen upplevde tre eller fler episoder av hypoglykemi (9,1% jämfört med 19,8%). Det var ingen skillnad i förekomsten av allvarlig hypoglykemi.

### Metformin

#### *Verkningsmekanism*

Metformin är en biguanid med antihyperglykemiska effekter, vilket sänker plasmaglukosvärdet både basalt och efter måltid. Det stimulerar inte insulinutsöndringen och orsakar därför inte hypoglykemi.

Metformin kan verka via tre glukossänkande mekanismer:

- genom minskning av glukosproduktionen i levern, till följd av hämning av glukoneogenes och glykogenolys,
- i en muskel, genom en måttlig ökning av insulinkänsligheten, vilket förbättrar det perifera upptaget och användningen av glukos,
- genom fördröjning av glukosabsorptionen i tarmen.

Metformin stimulerar den intracellulära glykogensyntesen genom att verka på glykogensyntasen. Metformin ökar transportkapaciteten för specifika typer av membranglukostransportörer (GLUT-1 och GLUT-4).

#### *Klinisk effekt och säkerhet*

Hos människa har metformin gynnsam effekt på lipidmetabolismen, oberoende av dess glykemiska effekt. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade kliniska studier under medellång eller lång tid: metformin minskar serumnivåerna av total kolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider.

Den prospektiva, randomiserade UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)-studien har fastställt långtidsnyttan av intensiv kontroll av blodglukosvärdet vid diabetes typ 2. En analys av resultaten hos patienter med övervikt, som fått metformin efter otillräcklig behandling med enbart kost visade följande:

- en signifikant minskad absolut risk för diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 händelser/1 000 patientår) jämfört med endast kost (43,3 händelser/1 000 patientår),  $p=0,0023$  samt jämfört med grupperna som fick kombinationsbehandling med en sulfonureid eller insulin i monoterapi (40,1 händelser/1 000 patientår),  $p=0,0034$
- en signifikant minskad absolut risk för diabetesrelaterat dödsfall: metformin 7,5 händelser/1 000 patientår, endast kost 12,7 händelser/1 000 patientår,  $p=0,017$  - en signifikant minskad absolut risk för dödsfall, totalt sett: metformin 13,5 händelser/1 000 patientår jämfört med endast kost 20,6 händelser/1 000 patientår ( $p=0,011$ ), samt jämfört med grupperna som fick kombinationsbehandling med en sulfonureid eller insulin i monoterapi 18,9 händelser/1 000 patientår ( $p=0,021$ )
- en signifikant minskad absolut risk för hjärtinfarkt: metformin 11 händelser/1 000 patientår, endast kost 18 händelser/1 000 patientår, ( $p=0,01$ ).

TECOS var en randomiserad studie med 14 671 patienter i intention-to-treat-populationen med  $HbA_{1c} \geq 6,5$  till 8,0% och fastställd kardiovaskulär sjukdom som fick sitagliptin (7 332) 100 mg dagligen (eller 50 mg dagligen om utgångsvärdet för eGFR var  $\geq 30$  och  $< 50$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) eller placebo (7 339) i tillägg till sedvanlig behandling för att uppnå regionala målnivåer för  $HbA_{1c}$  och kardiovaskulära riskfaktorer. Patienter med eGFR  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> fick inte inkluderas i studien. Studiepopulationen omfattade 2 004 patienter 75 år eller äldre och 3 324 patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Under studiens lopp var den beräknade totala skillnaden i medelvärdet (SD) för  $HbA_{1c}$  mellan sitagliptin och placebogrupperna 0,29% (0,01), 95% KI (-0,32, -0,27);  $p < 0,001$ .

Det primära kardiovaskulära effektmåttet var sammansatt av den första förekomsten av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning för instabil angina. Sekundära kardiovaskulära effektmåttet omfattade den första förekomsten av kardiovaskulär död, icke-fatal

hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke; första förekomst av den enskilda komponenten i den primärt sammansatta; mortalitet oavsett orsak samt sjukhusinläggning för kronisk hjärtsvikt.

Efter en genomsnittlig uppföljning på 3 år, ökade inte sitagliptin risken för större kardiovaskulära händelser eller risken för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt när tillagt till sedvanlig behandling, jämfört med sedvanlig behandling utan sitagliptin, hos patienter med typ 2-diabetes (tabell 3).

**Tabell 3: Frekvens av sammansatta kardiovaskulära utfall och viktigaste sekundära utfall**

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Riskkvot (95% KI)	p-värde <sup>†</sup>
	N (%)	Incidensen per 100 patientår*	N (%)	Incidensen per 100 patientår*		
<b>Analys av intention-to-treat populationen</b>						
<b>Antal patienter</b>	<b>7 332</b>		<b>7 339</b>			
<b>Primärt sammansatt effektmått</b> (Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning för instabil angina)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,8)	<0,001
<b>Sekundärt sammansatt effektmått</b> (Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
<b>Sekundära utfall</b>						
Kardiovaskulär död	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Samtliga hjärtinfarkter (fatale och icke-fatale)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Samtliga stroke (fatale och icke-fatale)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Sjukhusinläggning för instabil angina	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Död, oavsett orsak	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Sjukhusinläggning för hjärtsvikt <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

\* Incidensen per 100 patientår är beräknad som  $100 \times$  (totala antalet patienter med  $\geq 1$  händelse under passande exponeringsperiod per totala antalet patientår av uppföljning).

<sup>†</sup> Baserat på en Cox-modell stratifierad för region. För sammansatta effektmått svarar p-värdet mot ett test av non-inferiority avsedd att visa att riskkvoten är mindre än 1,3. För alla andra effektmått svarar p-värdet mot ett test av skillnader i riskfrekvenser.

<sup>‡</sup> Analysen av sjukhusinläggning för hjärtsvikt justerades för förekomst av hjärtsvikt vid studiestart.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för sitagliptin/metformin för alla grupper av den pediatrika populationen för diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Säkerhet och effekt vid tillägg av sitagliptin hos pediatrika patienter mellan 10 och 17 år med typ 2-diabetes och otillräcklig glykemisk kontroll vid behandling med metformin, med eller utan insulin, utvärderades i två studier under 54 veckor. Tillägget av sitagliptin (administrerat som sitagliptin +

metformin eller sitagliptin + metformin extended release (XR)) jämfördes mot tillägg av placebo till metformin eller metformin XR.

I den poolade analysen av dessa två studier, var den observerade minskningen av HbA<sub>1c</sub> överlägsen för sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR jämfört med metformin vid vecka 20, däremot var resultaten från de individuella studierna inkonsekventa. Vidare uppvisade inte sitagliptin + metformin eller sitagliptin + metformin XR högre effekt jämfört med metformin vid vecka 54. Därför bör Sitagliptin/Metformin Zentiva inte ges till pediatrika patienter mellan 10 och 17 år p.g.a. otillräcklig effekt (se avsnitt 4.2 för ytterligare information om pediatrik användning).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Sitagliptin/metformin

En bioekvivalensstudie med friska individer visade att sitagliptin/metforminhydroklorid kombinationstablett är bioekvivalent med samtidig administrering av sitagliptin och metforminhydroklorid i separata tabletter.

Följande redovisning avspeglar de farmakokinetiska egenskaperna för de enskilda aktiva substanserna i sitagliptin/metformin.

### Sitagliptin

#### *Absorption*

Efter peroral administrering av en 100 mg dos till friska individer, absorberades sitagliptin snabbt och maximal plasmakoncentration (medianvärdet för T<sub>max</sub>) uppnåddes efter 1-4 timmar. Genomsnittlig AUC för sitagliptin i plasma var 8,52 µM×tim, C<sub>max</sub> var 950 nM. Den absoluta biotillgängligheten för sitagliptin är ca 87%. Sitagliptin kan intas med eller utan föda, eftersom samtidigt intag av fettrik måltid och sitagliptin inte har någon effekt på farmakokinetiken.

AUC för sitagliptin i plasma ökade proportionellt mot dosen. Dosproportionalitet kunde inte fastställas för C<sub>max</sub> och C<sub>24tim</sub> (C<sub>max</sub> ökade mer och C<sub>24tim</sub> ökade mindre än vad som kan förväntas vid dosproportionalitet).

#### *Distribution*

Efter en intravenös engångsdos av 100 mg sitagliptin till friska individer är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 198 liter. Den andel sitagliptin som är reversibelt bunden till plasmaproteiner är låg (38%).

#### *Metabolism*

Sitagliptin elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen och metaboliseras i liten utsträckning. Cirka 79% utsöndras oförändrad i urinen.

Efter en peroral dos av [<sup>14</sup>C]-sitagliptin, utsöndrades cirka 16% av radioaktiviteten som metaboliter av sitagliptin. Spårmängder av sex metaboliter detekterades, men dessa förväntas inte bidra till den DPP-4-hämmande aktiviteten av sitagliptin i plasma. *In vitro*-studier tyder på att det enzym som huvudsakligen svarar för den begränsade metabolismen av sitagliptin är CYP3A4 med hjälp av CYP2C8.

*In vitro* data visade att sitagliptin inte är en hämmare av CYP-isoenzymerna CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eller 2B6 och inducerar inte CYP3A4 och CYP1A2.

#### *Eliminering*

Efter en peroral dos av [<sup>14</sup>C]-sitagliptin till friska individer utsöndrades cirka 100% av den administrerade radioaktiviteten i feces (13%) eller i urinen (87%) inom en vecka efter intaget. Efter en 100 mg peroral dos av sitagliptin var den uppenbara terminala t<sub>1/2</sub> ca 12,4 timmar. Sitagliptin ackumuleras endast i mindre utsträckning vid upprepad dosering. Njurclearance var cirka 350 ml/min.

Eliminering av sitagliptin sker huvudsakligen via renal utsöndring och med inslag av aktiv tubulär sekretion. Sitagliptin är substrat för human organisk anjontransportör-3 (hOAT-3), vilken eventuellt är involverad i den renala elimineringen av sitagliptin. Den kliniska betydelsen av hOAT-3 för transporten av sitagliptin har inte fastställts. Sitagliptin är även ett substrat för p-glykoprotein, som också kan vara inblandat i den renala elimineringen av sitagliptin. Ciklosporin, en hämmare av p-glykoprotein, minskade emellertid inte njureclearance av sitagliptin. Sitagliptin utgör inget substrat för OCT2- eller OAT1- eller PEPT1/2-transportörer. In vitro hämmade inte sitagliptin transporten medierad av OAT3 (IC<sub>50</sub>=160 µM) eller p-glykoprotein (upp till 250 µM) vid terapeutiskt relevanta plasmakoncentrationer. I en klinisk studie hade sitagliptin ringa effekt på digoxinplasmakoncentrationer vilket antyder att sitagliptin kan vara en svag hämmare av p-glykoprotein.

#### *Särskilda patientgrupper*

Farmakokinetiken för sitagliptin hos patienter med typ 2-diabetes var i allmänhet jämförbar med den hos friska individer.

#### *Nedsatt njurfunktion*

En öppen studie med engångsdosering genomfördes för att utvärdera farmakokinetiken för en sänkt dos av sitagliptin (50 mg) hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion jämfört med normala friska kontrollindivider. I studien inkluderades patienter med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion, samt patienter med kronisk njursjukdom (ESRD) med hemodialysbehandling. Med populationsfarmakokinetiska analyser utvärderades även effekterna av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av sitagliptin hos patienter med typ 2-diabetes och lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion (inklusive kronisk njursjukdom, ESRD).

Jämfört med normala friska kontrollpersoner ökade plasma-AUC för sitagliptin cirka 1,2-faldigt respektive 1,6-faldigt hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (GFR ≥60 till < 90 ml/min) och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR ≥ 45 to < 60 ml/min). Eftersom ökning av denna storlek inte är kliniskt relevanta, behövs inte dosjustering hos dessa patienter.

Plasma-AUC för sitagliptin ökade cirka 2-faldigt hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR ≥ 30 to < 45 ml/min) och cirka 4-faldigt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) inkluderande patienter med kronisk njursjukdom (ESRD) med hemodialysbehandling. Sitagliptin avlägsnades i ringa grad genom hemodialys (13,5% under 3–4 timmars hemodialysbehandling påbörjad 4 timmar efter dosering).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering av sitagliptin är nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. (Child-Pugh score ≤9). Det finns ingen klinisk erfarenhet från patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score >9). Eftersom sitagliptin huvudsakligen elimineras renalt, förväntas kraftigt nedsatt leverfunktion inte påverka sitagliptins farmakokinetik.

#### *Äldre*

Ingen dosjustering är nödvändig med avseende på ålder. Ålder hade ingen kliniskt betydelsefull påverkan på farmakokinetiken för sitagliptin baserat på farmakokinetisk populationsanalys av data från fas I- och fas II-studier. Äldre personer (65–80 år) hade cirka 19% högre plasmakoncentrationer av sitagliptin jämfört med yngre personer.

#### *Pediatrik population*

Sitagliptins farmakokinetik (engångsdos 50 mg, 100 mg eller 200 mg) har undersökts hos pediatrika patienter (mellan 10 och 17 år) med typ 2-diabetes. Hos denna population var nivån av dosjusterad AUC för sitagliptin i plasma ca 18% lägre jämfört med hos vuxna patienter med typ 2-diabetes vid dosen 100 mg. Inga studier med sitagliptin har genomförts hos pediatrika patienter under 10 år.

#### *Andra patientgrupper*

Ingen dosjustering är nödvändig med avseende på kön, ras eller kroppsmasseindex (Body Mass Index (BMI)). Dessa variabler hade ingen kliniskt betydelsefull påverkan på sitagliptins farmakokinetik

enligt en samanalys av data från flera fas I-studier och en farmakokinetisk populationsanalys av data från fas I- och fas II-studier.

### Metformin

#### *Absorption*

Efter en peroral dos av metformin uppnås  $T_{max}$  efter cirka 2,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för en metformintablett om 500 mg är cirka 50–60% hos friska individer. Efter en peroral dos återfanns 20–30% av den icke-absorberade fraktionen i feces.

Efter peroral administrering är metformins absorption mättnadsbar och ofullständig. Det antas att farmakokinetiken för metforminabsorptionen är icke-linjär. Vid de vanliga metformindoserna och doseringstabellerna uppnås steady state plasmakoncentrationer inom 24-48 timmar och är vanligen mindre än 1 µg/ml. I kontrollerade kliniska studier översteg inte de maximala plasmanivåerna av metformin ( $C_{max}$ ) 5 µg/ml, inte ens vid maximal dosering.

Intag av föda fördröjer och minskar absorptionsgraden av metformin något. Efter administrering av en dos om 850 mg var den maximala plasmakoncentrationen 40% lägre, AUC minskat med 25% och tiden till maximal plasmakoncentration förlängd med 35 minuter. Den kliniska relevansen för denna nedgång är okänd.

#### *Distribution*

Plasmaproteinbindningen är försumbar. Metformin tas upp i erythrocyter. Blodets toppvärde är lägre än toppvärdet för plasma och visar sig ungefär samtidigt. De röda blodkropparna representerar sannolikt en tvåkompartimentmodell. Medelvärdet på distributionsvolymen ( $V_d$ ) varierade mellan 63 och 276 liter.

#### *Metabolism*

Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människa.

#### *Eliminering*

Metformins njurclearance är >400 ml/min, vilket tyder på att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den uppenbara terminala halveringstiden för eliminering cirka 6,5 timmar. När njurfunktionen är nedsatt minskar njurclearance proportionellt med kreatininclearance. Således förlängs halveringstiden för eliminering, vilket leder till ökade nivåer av metformin i plasma.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Inga djurstudier har utförts med Sitagliptin/Metformin Zentiva.

I 16-veckors studier i vilka hund behandlades med antingen metformin i monoterapi eller en kombination med metformin och sitagliptin, observerades ingen ytterligare toxicitet för kombinationsbehandlingen. I dessa studier observerades exponeringsnivån för icke-observerade-biverkningar (no-observed-adverse-effect level, NOEL) vid exponeringar av sitagliptin motsvarande cirka 6 gånger den humana exponeringen och vid exponeringar av metformin motsvarande cirka 2,5 gånger den humana exponeringen.

Följande data är fynd i studier utförda med sitagliptin och metformin individuellt.

#### Sitagliptin

Njur- och levertoxicitet observerades hos gnagare vid en systemisk exponeringsnivå som var 58 gånger den humana exponeringsnivån, medan det däremot inte sågs någon toxisk effekt vid exponeringar som var 19 gånger högre än den humana nivån. Framtandsabnormiteter observerades hos råttor vid exponeringsnivåer som var 67 gånger den kliniska exponeringsnivån; exponeringsnivån för icke-observerade-biverkningar för denna abnormitet var 58 gånger enligt 14-veckorsstudien på råttor. Betydelsen av dessa fynd för människa är inte känd. Övergående behandlingsrelaterade fysiska tecken, av vilka en del tyder på neural toxicitet, såsom andning med öppen mun, salivavsöndring, vit

skummande emes, ataxi, skakningar, minskad aktivitet och/eller krökt kroppshållning, observerades hos hundar vid exponeringsnivåer som var cirka 23 gånger den kliniska exponeringsnivån. Dessutom observerades histologiskt även mycket lätt till lätt degeneration av skelettmuskulaturen vid doser som resulterade i systemiska exponeringsnivåer som var cirka 23 gånger den humana exponeringsnivån. För dessa fynd var exponeringsnivån för icke-observerade-biverkningar 6 gånger den kliniska exponeringsnivån.

Sitagliptin har inte visats vara genotoxisk i prekliniska studier. Sitagliptin var inte karcinogent hos möss. Hos råttor observerades en ökad förekomst av adenom och karcinom i levern vid systemiska exponeringsnivåer som var 58 gånger den humana exponeringen. Eftersom levertoxicitet har visats korrelera med induktion av hepatisk neoplasi hos råttor, var den ökade förekomsten av levertumörer hos råttor troligtvis sekundär till kronisk levertoxicitet vid denna höga dos. På grund av den höga säkerhetsmarginalen (ingen effekt sågs vid 19 gånger klinisk exponeringsnivå), bedöms inte dessa neoplastiska förändringar vara relevanta för människa.

Det observerades ingen negativ effekt på fertiliteten hos han- eller honråttor som fick sitagliptin före och under parningsperioden.

I en pre-/postnatal utvecklingsstudie som utfördes på råttor med sitagliptin, observerades inga biverkningar.

Reproduktionstoxikologiska studier på råttor visade på en lätt behandlingsrelaterad ökning i förekomst av fetal revbensmissbildning (frånvarande, hypoplastiska och vågformade revben) hos avkomman vid systemiska exponeringsnivåer som var mer än 29 gånger den humana exponeringsnivån. Maternell toxicitet observerades hos kaniner vid mer än 29 gånger den humana exponeringsnivån. På grund av den höga säkerhetsmarginalen, tyder dessa fynd inte på någon relevant risk för human fortplantning. Sitagliptin utsöndras i avsevärda mängder i mjölken hos digivande råttor (mjölk/plasma-förhållande: 4:1).

#### Metformin

Prekliniska data på metformin visade inte några särskilda risker för människa, baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (Avicel PH 102)

Povidon

Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat

#### Filmdragering för Sitagliptin/Metformin Zentiva 50 mg/850 mg filmdragerad tablett (Opadry QX Rosa)

Makrogol (PEG) polyvinylalkohol ymp-sampolymer (E1209)

Talk (E553b)

Titandioxid (E171)

Mono- och diglycerider av fettsyror (E471)

Polyvinylalkohol (E1203)

Röd järnoxid (E172)

#### Filmdragering för Sitagliptin/Metformin Zentiva 50 mg/1000 mg filmdragerad tablett (Opadry QX Brun)

Makrogol (PEG) polyvinylalkohol ymp-sampolymer (E1209)



Talk (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Röd järnoxid (E172)  
Mono- och diglycerider av fettsyror (E471)  
Polyvinylalkohol (E1203)  
Svart järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVdC-Aluminium blister  
Förpackningsstorlekar: 14, 28 56, 60 och 196 filmdragerade tabletter.

HDPE-burk med PP-lock innehållande torkmedel (silikagel).  
Förpackningsstorlekar: 196 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy,  
102 37 Prag 10,  
Tjeckien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

MTnr: 38209 (50 mg/850 mg)  
MTnr: 38210 (50 mg/1000 mg)

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:  
Datum för den senaste förnyelsen:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

30.07.2024