

## **VALMISTEYHTEENVETO**

### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sitagliptin/Metformin STADA 50 mg/850 mg kalvopäälysteiset tabletit  
Sitagliptin/Metformin STADA 50 mg/1000 mg kalvopäälysteiset tabletit

### **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

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

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 27,6 mg natriumia ja 13,7 mg laktoosia (monohydraattina).

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

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 32,5 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluetelo, ks. kohta 6.1.

### **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäälysteinen.

*50 mg/850 mg:* Ovaali, kaksoiskupera, vaaleanpunainen kalvopäälysteinen tabletti, noin 20,5 mm x 9,5 mm ja jossa on toisella puolella merkintä "S476".

*50 mg/1000 mg:* Ovaali, kaksoiskupera, ruskea kalvopäälysteinen tabletti, noin 21,5 mm x 10 mm ja jossa on toisella puolella merkintä "S477".

### **4. KLIININSET TIEDOT**

#### **4.1 Käyttöaiheet**

Tyypin 2 diabetesta sairastavat aikuiset potilaat:

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

Sitagliptin/Metformin Stada on tarkoitettu kolmen lääkkeen yhdistelmähoiton, PPAR  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor 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 Stada on tarkoitettu parantamaan glukoositasapainoa myös insuliinin lisähoitona (kolmen lääkkeen yhdistelmähoidossa) ruokavalion ja liikunnan ohella, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa pelkästään vakaalla insuliinianoksella ja metformiinilla.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Hyperglykemian hoidossa Sitagliptin/Metformin Stada -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 ≥ 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.

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

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

Annoksesta pitäisi saada 50 mg sitagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) ja sama metformiiniannos, jota potilas on aikaisemmin käyttänyt. Käytettäessä sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmää sulfonyliurean kanssa, pienempien sulfonyliurea-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 sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmää käytetään yhdessä insuliinin kanssa, insuliinianosta voi olla tarpeen pienentää hypoglykemian vaaran vähentämiseksi (ks. kohta 4.4).

**50 mg/850 mg:** Erilaisia metformiiniannoksia varten sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmistetta saattaa olla saatavilla myös tabletteina, jotka sisältävät 50 mg sitagliptiinia ja 1000 mg metformiinhidrokloridia.

**50 mg/1000 mg:** Erikoisia metformiiniannoksia varten sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmistetta saattaa olla saatavilla myös tabletteina, jotka sisältävät 50 mg sitagliptiinia ja 850 mg metformiinhidrokloridia.

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

## Eritisryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulosten suodatusnopeus [GFR]  $\geq 60$  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 Stada -valmisteesta ei ole saatavilla asianmukaista vahvuutta, vaikuttavia aineita on käytettävä erillisinä valmisteina kiinteän yhdistelmävalmisteen sijasta.

GFR, ml/min	Metformiini	Sitagliptiini
60–89	Enimmäisvuorokausiannos on 3000 mg. Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen	Enimmäisvuorokausiannos on 100 mg.
45–59	Enimmäisvuorokausiannos on 2 000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Enimmäisvuorokausiannos on 100 mg.
30–44	Enimmäisvuorokausiannos on 1 000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Enimmäisvuorokausiannos on 50 mg.
< 30	Metformiini on vasta-aiheinen.	Enimmäisvuorokausiannos on 25 mg.

### *Maksan vajaatoiminta*

Sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoitoa ei saa antaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

### *Iäkkäät potilaat*

Sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta ikääntyvien potilaiden hoidossa, koska metformiini ja sitagliptiini erittyyvät munuaisten kautta. Munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti metformiiniin liittyvän maitohappoasidoosin välttämiseksi, erityisesti iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### *Pediatriset potilaat*

Sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmistetta 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. Sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmistetta ei ole tutkittu alle 10-vuotiailla pediatrisilla potilailla.

### Antotapa

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisteen 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 ( $GFR < 30 \text{ ml/min}$ ) (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
- imetyks.

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

##### Yleistä

Sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmistrojasta 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 (tukiroidon kanssa tai ilman sitä), mutta hyvin harvoja nekrotisoivia tai hemorragisia haimatulehduksia ja/tai kuolemia on raportoitu. Jos haimatulehdusta epäillään, sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisteen ja muiden haimatulehdusta mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden käyttö tulee lopettaa. Jos akuutin haimatulehduksen diagnoosi on varmistunut, sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisteen käyttöä 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 kardiorespiratoriisen 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 potilaas 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 tyyppioreita 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 ( $> 5 \text{ mmol/l}$ ), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhde

## Munuaistoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen (ks. kohta 4.2). Sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmiste 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 sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmistetta annetaan yhdessä sulfonyliurean tai insuliinin kanssa, voivat potilaat olla hypoglykemiavaarassa. Siksi sulfonyliurea- tai insuliinianoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

## Yliherkkyyssreaktiot

Sitagliptiinia saaneilla potilailla on raportoitu vakavia yliherkkyyssreaktioita lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön. Näitä reaktioita ovat mm. anafylaksia, angioedeema sekä eksfoliatiiviset ihoreaktiot mukaan lukien Stevens–Johnsonin syndrooma. Reaktiot ilmenivät ensimmäisen kolmen kuukauden kuluessa sitagliptiinihoidon aloittamisesta, joskus jopa ensimmäisen annoksen jälkeen. Jos yliherkkyyssreaktiota epäillään, sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisten käyttö on keskeytettävä, tapahtuman muut mahdolliset syyt selvitettävä ja aloitettava vaihtoehtoinen diabeteslääkitys (ks. kohta 4.8).

## Rakkulainen pemfigoidi

DPP-4:n estäjää, mukaan lukien sitagliptiinia, saaneilla potilailla on raportoitu rakkulaista pemfigoidia lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön. Jos rakkulaista pemfigoidia epäillään, sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisten käyttö on keskeytettävä.

## Leikkauhoito

Sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoito on tauotettava yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalianestesiassa tehtävän leikkauksen yhteydessä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai peroraalisen 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. Sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliaksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

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

Jos potilaalla, jonka tyypin 2 diabetes on aiakaiseen pysynyt sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoidolla hyvässä hoitotasapainossa, todetaan laboratorioarvojen poikkeavuuksia tai klininen sairaus (varsinkin jokin epämääräinen ja vaikeasti määritettävä tila), on aloitettava heti tutkimukset ketoasidoosin tai maitohappoasidoosin toteamiseksi. Tutkimuksiin on liitetävä seerumin elektrolyyti ja ketoaineiden, veren glukoosin ja tarvittaessa veren pH:n sekä laktaatti-, pyruvaatti- ja metformiinipitoisuksien määritykset. Jos jompikumpi asidoosimuoto todetaan, lääkitys on heti lopetettava ja aloitettava korjaavat hoitotoimenpiteet.

## Apuaineet

**50 mg/850 mg:** Tämä lääkevalmiste sisältää 27,6 mg natriumia per tabletti, mikä vastaa 1,38 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n pääivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

**50 mg/1000 mg:** Tämä lääkevalmiste sisältää 32,5 mg natriumia per tabletti, mikä vastaa 1,63 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n pääivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

**50 mg/850 mg:** Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tästä lääkettä.

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

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

Sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisteesta 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, vajaaravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

#### *Jodivarjoaineet*

Sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiliksi (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 metformiinialtistus saattaa suurentua ja maitohappoasidoosin riski suurentua, jos käytetään samanaikaisesti lääkkeitä, jotka häiritsevät munuaistubuluksissa kuljetusmekanismeja, jotka ovat osallisia myös metformiinin eliminoitumisessa munuaisten kautta (esim. orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2:n [OCT2] tai moniläke- ja toksisten aineiden ekstruusioproteiini [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 (systeemiset ja paikalliset), beeta-2-agonisteilla ja diureeteilla on luontainen veren glukoosipitoisuutta suurentava vaiketus. 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 esitettyt 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-entsyyymi 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 loppuvaliheen 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-väliteistä kuljetusta *in vitro*, vaikka kliinisesti merkittävien interaktioiden vaaraa pidetään pienennä. 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 farmakokinetiikkassa 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  $C_{max}$ -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 indusoи CYP450-isoentsyymejä. Kliinisissä tutkimuksissa sitagliptiini ei muuttanut merkittävästi metformiinin, glibenklamidin, simvastatiinin, rosigitatsonin, 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 imetyks**

#### Raskaus

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

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

Sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos potilas toivoo tulevansa tai tulee raskaaksi käytön aikana, on hoito keskeytettävä ja vaihdettava insuliinihöitoon mahdollisimman pian.

#### Imetyks

Tämän lääkevalmisteen vaikuttavien aineiden yhdistelmää ei ole tutkittu imettävillä eläimillä. Kun vaikuttavia aineita on tutkittu erikseen, sekä sitagliptiinin että metformiinin on todettu erittyyvä imettävien rottien maitoon. Metformiini erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Ei tiedetä, erittykyö sitagliptiini ihmisen rintamaitoon. Siksi imettävien naisten ei pidä käyttää sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmistetta (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

Sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisteella 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 sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmistetta käytetään yhdessä sulfonyliurean tai insuliinin kanssa.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiiliin yhteenvetö

Sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmää sisältävillä tableteilla ei ole tehty klinisitä tutkimuksia, mutta sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisten biologinen samanarvoisuus on osoitettu samanaikaisesti annettujen sitagliptiinin ja metformiinin kanssa (ks. kohta 5.2). Vakavia haittavaikutuksia on raportoitu, mukaan lukien haimatulehdusta ja yliherkkyyssreaktioita. Hypoglykemiaa on raportoitu yhteiskäytössä sulfonyliurean (13,8 %) ja insuliinin (10,9 %) kanssa.

### Haittavaikutustaulukko

#### *Sitagliptiini ja metformiini*

Haittavaikutukset luetellaan seuraavassa elinryhmittäin ja absoluuttisen esiintyvyyden mukaan MedDRA-suositusten mukaisia termejä käytäen (taulukko 1).

Esiintymistheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### **Taulukko 1: Haittavaikutusten esiintymis tihys plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa pelkällä sitagliptiinilla ja metformiinilla sekä lääkevalmisten tultua markkinoille**

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintymis tihys
<b>Veri ja imukudos</b>	
Trombosytopenia	Harvinainen
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Yliherkkyyssreaktiot, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot*,†	Tuntematon
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsamus</b>	
Hypoglykemia†	Yleinen
<b>Hermosto</b>	
Uneliaisuus	Melko harvinainen
<b>Henngityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Interstitiaalinen keuhkosairaus*	Tuntematon
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Pahoinvoiointi	Yleinen
Ilmavaivat	Yleinen
Oksentelu	Yleinen
Ripuli	Melko harvinainen
Ummetus	Melko harvinainen
Ylävatsakipu	Melko harvinainen
Akuutti haimatulehdus*,†,‡	Tuntematon
Fataali ja ei-fataali hemorraginen ja nekrotisoiva haimatulehdus*,†	Tuntematon
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Kutina*	Melko harvinainen
Angioedeema*,†	Tuntematon

Ihottuma* <sup>†</sup>	Tuntematon
Nokkosihottuma* <sup>†</sup>	Tuntematon
Ihon vaskuliitti* <sup>†</sup>	Tuntematon
Eksfoliatiiviset ihoreaktiot mukaan lukien Stevens–Johnsonin syndrooma* <sup>†</sup>	Tuntematon
Rakkulainen pemfigoidi*	Tuntematon
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Nivelsärky*	Tuntematon
Lihassärky*	Tuntematon
Raajojen särky*	Tuntematon
Selkäsärky*	Tuntematon
Artropatia*	Tuntematon
<b>Munuaiste ja virtsatiet</b>	
Heikentynyt munuaisten toiminta*	Tuntematon
Äkillinen munuaisten vajaatoiminta*	Tuntematon

\* Hattavaikutukset todettiin lääkevalmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

† Ks. kohta 4.4.

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

#### Valikoitujen hattavaikutusten kuvaus

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

#### *Sitagliptiini*

Tutkimuksissa, joissa sitagliptiinia 100 mg kerran vuorokaudessa yksin annettuna verrattiin plaseboon, hattavaikutuksina raportoitiin päänsärkyä, hypoglykemiaa, ummetusta ja heitehuimausta.

Näillä potilailla raportoitiin haittataapumia, joiden syy-yhteyttä lääkkeeseen ei ollut vahvistettu ja joita esiintyi vähintään 5 %:lla kaikista potilaista. Näitä olivat ylhengistyieinfektiota ja nasofaryngiitti. Lisäksi raportoitiin artroosia ja raajojen särkyä, joiden esiintymistihleys oli melko harvinainen (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 aloittaessa ja ne häviävät useimmitten itsestään. Muita metformiinin käyttöön liittyviä hattavaikutuksia ovat metallin makku suussa (yleinen), maitohappoasidoosi, maksaan toimintahäiriöt, maksatulehdus, nokkosihottuma, punoitus ja kutina (hyvin harvinainen). Pitkään jatkuneeseen metformiinihoitoon on liittynyt heikentynyt B12-vitamiinin imetyminen, joka saattaa hyvin harvoin johtaa kliinisesti merkittävään B12-vitamiinin puutokseen (esim. megaloblastiseen anemiaan). Esiintymistihayedet perustuvat EU-alueella käytössä olevien metformiinin valmisteyhteenvetotekstien tietoihin

#### Pediatriset potilaat

Typin 2 diabetesta sairastavilla 10–17-vuotiailla pediatrisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisteen hattavaikutusprofiili oli yleisesti ottaen vertailukelpoinen aikuisilla havaittuun. Pediatrisilla 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 7 332 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 7 339 potilasta, jotka saivat plaseboa. Kumpikin hoito lisättiin tavanomaiseen hoitoon, joka tähtäsi paikallisten hoitosuositusten mukaisiin HbA<sub>1c</sub>:n ja kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden tavoitteisiin. Vakavien haittataapatumien kokonaismäärä oli sitagliptiinia saaneilla potilailla samanlainen kuin plaseboa saaneilla potilailla.

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisten hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Kontrolloduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä tutkittavia, sitagliptiinia annettiin jopa 800 mg:n kerta-annoksina. Yhdessä tutkimuksessa 800 mg:n sitagliptiinannokseen liittyi hyvin vähäinen QTc-ajan piteneminen, jolla ei katsottu olevan kliinistä merkitystä. Yli 800 mg:n annoksista ei ole kokemusta kliinisissä tutkimuksissa. Toistuvaisannoksilla tehdysä faasin I tutkimuksissa ei havaittu annokseen liittyviä kliinisä 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 tehokkaammin hemodialyysin avulla.

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamika

Farmakoterapeutinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD07

Sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmiste auttaa parantamaan tyypin 2 diabetesta sairastavan potilaan glukoositasapainoa yhdistämällä kaksi veren glukoosipitoisuutta pienentävää lääkeainetta,

joiden vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan: sitagliptiinifosfaatin, joka on dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4:n) estääjä, ja metformiinihydrokloridin, joka kuuluu biguanidien ryhmään.

### *Sitagliptiini*

#### Vaikutusmekanismi

Sitagliptiinifosfaatti on suun kautta annettava, voimakas ja erittäin selektiivinen dipeptidyylipeptidaasi 4 (DPP-4) -entsymin estääjä, joka on tarkoitettu tyypin 2 diabeteksen hoitoon. DPP-4-estäjien ryhmään kuuluvien lääkeaineiden teho perustuu niiden inkretiinien määrään suurentavaan vaikutukseen. Estämällä DPP-4-entsymin toimintaa sitagliptiini suurentaa kahden tunnetun aktiivisen inkretiinihormonin, glukagonin kaltaisen peptidi-1:n (glucagon-like peptide-1, GLP-1) ja glukoosista riippuvaisen insulinotrooppisen polypeptidin (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP), pitoisuksia. Inkretiinit ovat osa endogeenista järjestelmää, joka osallistuu elimistön glukoositaspainon 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-entsymin estääjä eikä estää tälle läheistä sukua olevien DPP-8- ja DPP-9-entsymien toimintaa terapeutisina pitoisuksina. Sitagliptiinilla on erilainen kemiallinen rakenne ja farmakologinen vaiketus kuin GLP1-analogeilla, insuliinilla, sulfonyliureoilla tai meglitinideillä, biguanideilla, PPAR  $\gamma$ - (peroxisome proliferator-activated gamma) agonisteilla, alfa-glukosidaasin estäjillä ja amyliiniana loge illa.

Terveillä tutkittavilla tehdysä 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. Yhtäaikaa annettaessa sitagliptiinilla ja metformiinilla oli additiivinen vaiketus aktiivisen GLP-1:n pitoisuksiin. Sitagliptiini suurensi aktiivisen GIP:n pitoisuutta, mutta metformiinilla ei ollut vastaavaa vaikutusta.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

Kliinisissä tutkimuksissa ainoana lääkkeenä annettu sitagliptiini paransi glukoositaspainoa ja laski merkittävästi hemoglobiini A<sub>1c</sub>-arvoa (HbA<sub>1c</sub>) sekä glukoosin paastoarvoja ja aterianjälkeisiä arvoja. Plasman glukoosin paastoarvojen lasku todettiin kolmen viikon kuluttua tehdysä ensimmäisessä paastoarvojen mittauksessa. Hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin plaseboa saaneilla. Sitagliptiinihoidoita saaneiden potilaiden paino ei noussut lähtötasosta. Beetasoluoiminta kuvaavien sijaismuuttujien paranemista todettiin. Näitä olivat HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), proinsuliini-insuliini-suhde ja beetasolujen reaktioherkkyden määritys ateriarasituskokeella (meal tolerance test), jossa näytteet otettiin tiheästi.

#### Tutkimukset sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmästä

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

24 viikkoa kestääneessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa potilaille annettiin aloitushoitona sitagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa) ja metformiinin (500 mg tai 1000 mg kahdesti vuorokaudessa) yhdistelmähoitoa. Yhdistelmähoito paransi merkittävästi glukoositaspainoa 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 hoitoryhmässä.

#### Tutkimus sitagliptiinin, metformiinin ja sulfonyliurean yhdistelmästä

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

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

Plasebokontrolloidussa 26 viikkoa kestääneessä tutkimuksessa arvioitiin pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmähoitoon lisätyn sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta. Sitagliptiinin lisääminen pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmään paransi merkittävästi glukoositaspainoa 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 kestääneessä 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 pitkävaikuttelisen 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 glukoositaspainoa kuvaavia parametrejä. Potilaiden paino ei muuttunut merkittävästi lähtötasosta kummassakaan ryhmässä.

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

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 lisättynä metformiinihoitoon <sup>□</sup> (n = 453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättynä 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 lisättynä 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 lisättynä 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	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†,‡</sup> (-1,8, -1,3)

Tutkimus	Lähtötason keskimääräinen HbA <sub>1c</sub> -arvo (%)	HbA <sub>1c</sub> -arvon keskimääräinen muutos (%) lähtötasonta	Plasebokorjattu HbA <sub>1c</sub> -arvon keskimääräinen muutos (%) (95 % CI)
(n = 183)			
Aloitushoitona (kahdesti vuorokaudessa): sitagliptiimi 50 mg + metformiini 1000 mg (n = 178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†‡</sup> (-2,3, -1,8)

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

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

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

□ HbA<sub>1c</sub>-arvo (%) viikkolla 24.

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

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

Yhdessä 52 viikkoa kestääneessä tutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa annetun 100 mg:n sitagliptiinannoksen tai glipitsidin (sulfonyliurean) 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 % viikkolla 52, lähtötason HbA<sub>1c</sub>-arvo noin 7,5 % molemmissa ryhmässä). 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 lähtötason verrattuna (-1,5 kg), kun taas glipitsidiä saaneiden potilaiden paino nousi merkittävästi (+1,1 kg). Tässä tutkimuksessa sitagliptiinihoido paransi ja glipitsidihoito heikensi proinsuliini-insuliini-suhdetta, joka kuvaaa insuliinin synteesin ja vapautumisen tehokkuutta. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli sitagliptiiniryhmässä (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 säestäävää tehoa ja turvallisuutta, kun se lisättiin glargiini-insuliiniin yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä (vähintään 1500 mg) insuliinihoidon tehostamisen aikana. Metformiinia käyttäneiden potilaiden lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub> oli 8,70 % ja lähtötilanteen insuliiniannos oli 37 IU/vrk. Potilaita kehotettiin titraamaan glargiini-insuliinin annos sormenpäästä otettavan paastoglukoosiarvon mukaan. Viikkolla 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 johti pääasiassa sellaisten potilaiden suuremmasta osuudesta plaseboryhmässä, joilla oli vähintään 3 hypoglykemiaepisodia (9,1 vs. 19,8 %). Vakavien hypoglykemoiden 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 hypoglykemian.

Metformiini voi vaikuttaa kolmella tavalla:

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

Metformiini kiihdyttää solunsiäistä glykogenisynteesiä vaikuttamalla glykogenisyntaasiin.

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 terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa keskipitkissä tai pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyceridiarvoja.

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

- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski pieneni merkittävästi metformiiniryhmässä (29,8 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta),  $p = 0,0023$ , ja ainoana lääkkeenä sulfonyliureaa 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 sulfonyliureaa 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  $\geq 6,5\text{--}8,0\%$  ja joilla oli todettu kardiovaskulaarisairaus. Potilaat saivat sitagliptiinia (7 332) 100 mg/vrk ( tai 50 mg/vrk, jos lähtötilanteen eGFR-arvo oli  $\geq 30 - < 50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) tai plaseboa (7 339) yhdistettynä tavanomaiseen hoitoon, joka tähtiäsi paikallisten hoitosuositusten mukaisiin HbA<sub>1c</sub>:n ja kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden tavoitteisiin. Potilaita, joiden eGFR-arvo oli  $< 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ , ei otettu mukaan tutkimukseen. Tutkimuksen potilasjoukosta 2 004 potilasta oli  $\geq 75$ -vuotiaita ja 3 324 potilaalla oli munuaisten vajaatoiminta ( $eGFR < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ).

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 epästabiliista 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 käsittevä kuolleisuus ja kongesttiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuneet sairaalahoidot.

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

(taulukko 3).

**Taulukko 3: Yhdistetyjen kardiovaskulaaristen tapahtumien ja tärkeimpien toissijaisen tapahtumien ilmaantuvuudet**

	Sitagliptiini 100 mg		Plasebo			
	N (%)	Ilmaantuvuus / 100 potilasvuotta*	N (%)	Ilmaantuvuus / 100 potilasvuotta*	Vaarasuhde (HR) (95 % CI)	p-arvo†
<b>Analyysi lähtöryhmien mukaisesta (ITT) potilasjoukosta</b>						
Potilaiden lukumäärä	7 332		7 339			
<b>Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma</b> (Kardiovaskulaari-kuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivohalvaus tai epästabillista angina pectoriksesta johtunut sairaalahoito)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001
<b>Toissijainen yhdistetty päätetapahtuma</b> (Kardiovaskulaari-kuolema, 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>						
Kardiovaskulaari-kuolema	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
Epästabillista 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‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

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

† Perustuu alueen mukaan osittuun 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 vaarasuhdeiden eroa osoittavaa testiä.

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

## Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmää sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä tyypin 2 diabeteksen hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Lisähoitona käytetyn sitagliptiinin turvallisuutta ja tehoa tyypin 2 diabetesta sairastavilla pediatrisilla potilailla (10–17-vuotiailla), joiden glukoositasapaino joko yhdessä insuliinihoidon kanssa tai ilman insuliinihoidtoa 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-depotvalmisteihin.

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### *Sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmä*

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

Seuraavat tiedot koskevat sitagliptiinin ja metformiinihydrokloridin yhdistelmätablettien erillisten vaikuttavien aineiden farmakokineettisiä ominaisuuksia

### *Sitagliptiini*

#### Imeytyminen

Kun sitagliptiinia annettiin terveille tutkittaville 100 mg:n annoksesta 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 tyhjään 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. Vain pieni osa sitagliptiinista (38 %) sitoutuu palautuvasti plasman proteiineihin.

#### Biotransformaatio

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa eritymällä muuttumattomana virtsaan ja vain vähäisessä määrin metaboloitumalla. Noin 79 % sitagliptiinista erittyi muuttumattomana virtsaan.

Suun kautta annetun [<sup>14</sup>C]-sitagliptiinianonksen jälkeen noin 16 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erityi sitagliptiinin metaboliitteina. Kuutta metaboliittia havaittiin hyvin pieninä määrinä, eikä niillä ole todennäköisesti osuutta sitagliptiinin DPP-4-entsyymin toimintaa estäävään 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 estää eikä CYP3A4:n ja CYP1A2:n induktori.

#### Eliminaatio

Terveille tutkittaville suun kautta annetun [<sup>14</sup>C]-sitagliptiinianonksen jälkeen noin 100 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erityi ulosteesseen (13 %) tai virtsaan (87 %) viikon kuluessa annoksesta. Näennäinen terminaalinen puoliintumisaika oli suun kautta annetun 100 mg:n sitagliptiinianonksen jälkeen noin 12,4 tuntia. Sitagliptiini kumuloituu vain hyvin vähän käytettäessä toistuvaisannoksia. Munuaispuhdistuma oli noin 350 ml/min.

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa eritymällä munuaisten kautta aktiivisen tubulussekreetiion välyksellä. Sitagliptiini on ihmisen organisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (hOAT-3:n) substraatti, ja tämä proteiini saattaa osallistua sitagliptiinin eliminoitumiseen munuaississa. 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 munuaississa. Siklosporiini, P-glykoproteiinin estää, ei kuitenkaan pienentänyt sitagliptiinin munuaispuhdistumaa. Sitagliptiini ei ole organisten kationien kuljettajaproteiini 2:n (OCT2:n), organisten anionien kuljettajaproteiini 1:n (OAT1:n) eikä kuljetusproteiinien PEPT1 tai PEPT2 substraatti. Sitagliptiini ei estänyt OAT3-välitteistä ( $IC_{50} = 160 \mu M$ ) tai P-glykoproteiinvälitteistä (jopa  $250 \mu M$ ) kuljetusta terapeutisesti merkityksellisän plasmapitoisuksina *in vitro*. Klinisessä tutkimuksessa sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa, mikä viittaa siihen, että sitagliptiini voi olla P-glykoproteiinin heikko estää.

#### 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 terveisii tutkittaviin. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, sekä potilaita, joilla oli hemodialysisihoitoa vaativia loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Lisäksi arvioitiin populaatiofarmakineettisillä analyseillä munuaisten vajaatoiminnan vaikuttuksia sitagliptiinin farmakokinetiikkaan tyypin 2 diabetesta ja lievää, kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (ESRD mukaan lukien) sairastavilla potilailla.

Vertailuryhmän terveisii tutkittaviin nähden sitagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni noin 1,2-kertaiseksi lievää munuaisten vajaatoimintaa ( $GFR \geq 60 - < 90 \text{ ml/min}$ ) ja 1,6-kertaiseksi kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ( $GFR \geq 45 - < 60 \text{ ml/min}$ ) 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 ( $GFR \geq 30 - < 45 \text{ ml/min}$ ) sairastavilla potilailla noin kaksinkertaiseksi ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ( $GFR < 30 \text{ ml/min}$ ) sairastavilla (hemodialysisihoitoa saavat ESRD-potilaat mukaan lukien) noin nelinkertaiseksi. Sitagliptiini poistui vähäisessä määrin hemodialysisissä (13,5 % poistui 3–4 tuntia kestääneessä hemodialysisissä, joka alkoi 4 tunnin kuluttua annoksesta).

#### Maksan vajaatoiminta

Sitagliptiinianonksen 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.

### Läkkäät potilaat

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

### Pediatriset potilaat

Sitagliptiinin (50 mg:n, 100 mg:n tai 200 mg:n kerta-annosten) farmakokinetiikkaa tutkittiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla pediatrisilla 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 pediatrisilla potilailla.

### Muut potilasryhmät

Anoksen 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 populaatiofarmakineettisen analyysin perusteella näillä ominaisuksilla ei ollut klinisesti 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 metformiinitablettein jälkeen noin 50-60 %. Suun kautta otetun annoksen jälkeen ulosteisiin päätyi imetymättömänä 20–30 % annoksesta.

Suun kautta otetun metformiinin imetyminen on epätäydellistä ja saturoituvaa. Metformiinin imetyymisen farmakokinetiikan oletetaan olevan epälineaarista. Tavanomaisia metformiiniannoksia ja annosvälisiä 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 imetymistä. 850 mg:n annoksen jälkeen plasman huippupitoisuus pieneni 40 %, AUC-arvo pieneni 25 % ja plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika piteni 35 minuuttia. Näiden muutosten klinistä 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 l

#### Biotransformaatio

Metformiini erittyi muuttumattomana virtsaan. Ihmisillä ei ole havaittu metaboliitteja.

#### Eliminaatio

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

### **5.3 Prekliinis et tiedot turvallis uudesta**

Sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmistetta 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

Jyrssijöillä havaittiin munuais- ja maksatoksisuutta systeemisellä 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 kliniseen altistustasoon verrattuna; rotilla tehdyssä 14 viikon tutkimuksessa tämän löydöksen vaikutukseton altistustaso oli 58-kertainen. Näiden löydösten merkitystä ihmisseille 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 kliniseen altistustasoon. Lisäksi havaittiin histologisesti hyvin vähäistä tai vähäistä luurankolihaisten surkastumista käytettäessä annoksia, jotka saivat aikaan systeemisen altistuksen, joka oli noin 23-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Näiden löydösten vaikutukseton altistustaso oli 6-kertainen verrattuna kliniseen altistustasoon.

Prekliinisissä tutkimuksissa sitagliptiinilla ei ole todettu olevan genotoksiisia vaikutuksia. Sitagliptiini ei ollut karsinogeninen hiirille. Rotilla maksa-adenoomien ja -karsinoomien ilmaantuvuus kasvoi systeemisellä altistustasolla, joka oli 58-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Maksatoksisuuden on osoitettu korreloivan maksakasvainten muodostumiseen rotilla, joten rottien maksakasvainten lisääntyminen johtui todennäköisesti pitkään jatkuneesta maksatoksisuudesta tästä suurta annosta annettaessa. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi (vaikutukseton altistustaso 19-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon) näitä kasvainmuutoksia ei pidetä merkityksellisänä ihmisseille.

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

Pre- ja postnataalisissa kehitystutkimuksissa rotilla sitagliptiini ei aiheuttanut haittavaikutuksia. Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa havaittiin hoitoon liittyvää vähäistä kylkiluuepämuodostumien (kylkiluiden puuttumisen, hypoplasian ja tajpuisuuden) 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 ihmisseille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Povidoni  
Natriumlauryylisulfaatti  
Natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste

*50 mg/850 mg*

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi E464

Titaanidioksidi E171

Triasetiini

Punainen rautaoksidi E172

*50 mg/1000 mg*

Polyvinyyliälkoholi E1203

Makrogoli E1521

Talkki E553b

Titaanidioksidi E171

Punainen rautaoksidi E172

Musta rautaoksidi E172

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

*Purkki*

Suuri liheyspolyeteeni (HDPE) -purkki ja polypropeeni (PP) -kierrekorkki, jossa on peukaloinnilta suojaava rengas ja silikageeliä kuivausaineena.

Pakkauskoko: 100, 196 tablettia.

*Läpipainopakkaus*

Läpinäkymätön kova alumiini/PVC/PVDC-läpipainopakkaus

Pakkauskoot: 14, 28, 30, 56, 60, 196, 210 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei vältämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

50 mg/850 mg: 37471

50 mg/1000 mg: 37472

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12-11-2021

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.09.2023

## **PRODUKTRESUMÉ**

### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Sitagliptin/Metformin STADA 50 mg/850 mg filmdragerade tablett  
Sitagliptin/Metformin STADA 50 mg/1000 mg filmdragerade tablett

### **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

En tablett innehåller sitagliptinhydrokloridmonohydrat motsvarande 50 mg sitagliptin och 850 mg metforminhydroklorid.

#### Hjälämnen med känd effekt

En tablett innehåller 27,6 mg natrium och 13,7 mg laktos (som monohydrat).

En tablett innehåller sitagliptinhydrokloridmonohydrat motsvarande 50 mg sitagliptin och 1000 mg metforminhydroklorid.

#### Hjälämnen med känd effekt

En tablett innehåller 32,5 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälämnen, se avsnitt 6.1.

### **3. LÄKEMEDELSFORM**

Filmragerad tablett.

*50 mg/850 mg:* Oval, bikonvex, rosa filmragerad tablett på cirka 20,5 mm x 9,5 mm och märkt ”S476” på ena sidan.

*50 mg/1000 mg:* Oval, bikonvex, brun filmragerad tablett på cirka 21,5 mm x 10 mm och märkt ”S477” på ena sidan.

### **4. KLINISKA UPPGIFTER**

#### **4.1 Terapeutiska indikationer**

För vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2:

Sitagliptin/Metformin Stada 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 tablett.

Sitagliptin/Metformin Stada 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 Stada är indicerat som en trippel kombinationsterapi med en PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor 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 Stada 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 administreringssätt

### Dosering

Dosen vid antihyperglykemisk behandling med Sitagliptin/Metformin Stada 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 Stada 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 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 PPARy-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 tas i kombination med insulin kan en lägre dos av insulinet krävas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

**50 mg/850 mg:** För de olika metformindoserna kan kombinationen av sitagliptin och metformin också finnas i styrkor på 50 mg sitagliptin och 1000 mg metforminhydroklorid.

**50 mg/1000 mg:** För de olika metformindoserna kan kombinationen av sitagliptin och metformin också finnas i styrkor på 50 mg sitagliptin och 850 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]  $\geq 60$  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 Stada finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

GFR ml/min	Metformin	Sitagliptin
60–89	Den maximala dygnsdosen är 3000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	Den maximala dygnsdosen är 100 mg.
45–59	Den maximala dygnsdosen är 2000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Den maximala dygnsdosen är 100 mg.
30–44	Den maximala dygnsdosen är 1000 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 ska inte ges till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Äldre*

Eftersom metformin och sitagliptin utsöndras via njurarna, bör sitagliptin/metformin 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).

#### *Pediatrisk population*

Sitagliptin/metformin bör inte användas av barn och ungdomar mellan 10 och 17 år pga. otillräcklig effekt. Tillgänglig data anges i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2. Sitagliptin/metformin har inte studerats hos pediatrika patienter under 10 år.

#### Administreringssätt

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

### **4.3 Kontraindikationer**

Sitagliptin/metformin är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpmäne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4 och 4.8)
- alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidosis)
- diabetespre-koma
- 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 ska inte användas hos patienter med typ 1-diabetes och ska inte användas för behandling av diabetesketoacidos.

##### Akut pankreatit

Användning av DPP-4-hämmare har förknippats med en risk att utveckla akut pankreatit. Patienter bör informeras om de karakteristiska symptomen på akut pankreatit: ihållande, svår buksmärta. Resolution av pankreatit har observerats efter utsättande av sitagliptin (med eller utan understödjande behandling), men mycket sällsynta fall av nekrotiserande eller hemorragisk pankreatit och/eller dödsfall har rapporterats. Om man misstänker pankreatit ska behandling med sitagliptin/metformin och andra potentiellt misstänkta läkemedel sättas ut. Om akut pankreatit bekräftas bör sitagliptin/metformin inte återinsättas. Försiktighet bör iakttas 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, diureтика 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 ( $>5 \text{ mmol/l}$ ), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

##### Njurfunktion

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter, se avsnitt 4.2.

Sitagliptin/metformin är kontraindicerat för patienter med GFR  $<30 \text{ ml/min}$  och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

##### Hypoglykemi

Patienter som behandlas med sitagliptin/metformin 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 hud tillstånd 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 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 avbrytas.

#### Kirurgiska ingrepp

Sitagliptin/metformin 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 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 och som utvecklar avvikande laboratorievärden eller klinisk sjukdom (speciellt vag eller odefinierad sjukdom) bör omedelbart utvärderas för tecken på ketoacidos 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.

#### Hjälpmännen

*50 mg/850 mg:* Detta läkemedel innehåller 27,6 mg natrium per tablett, motsvarande 1,38 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

*50 mg/1000 mg:* Detta läkemedel innehåller 32,5 mg natrium per tablett, motsvarande 1,63 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

*50 mg/850 mg:* Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

Samtidig administrering av multipla doser sitagliptin (50 mg två gånger dagligen) och metformin (1000 mg två gånger dagligen) påverkade inte väsentligt farmakokinetiken för sitagliptin eller metformin hos patienter med typ 2-diabetes.

Farmakokinetiska interaktionsstudier med sitagliptin/metformin 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 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 loopdiureтика. 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, itrakonazol, 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 hämmedes *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 perorala 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 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 bröstmjölk hos råtta. Metformin utsöndras i små mängder i bröstmjölk hos människa. Det är okänt huruvida sitagliptin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Sitagliptin/metformin 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 mänsklor saknas.

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

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

Patienter bör vara medvetna om risken för hypoglykemi när sitagliptin/metformin tas tillsammans med en sulfonureid eller insulin.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Inga terapeutiska kliniska prövningar har utförts med sitagliptin/metformin. Sitagliptin/metformin 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 ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ) 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 lymfatsystemet</b>	
trombocytopeni	Sällsynta
<b>Immunsystemet</b>	
överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaxi*,†	Ingen känd frekvens
<b>Metabolism och nutrition</b>	
hypoglykemi†	Vanliga
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
sommolens	Mindre vanliga
<b>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</b>	
interstitiell lungsjukdom*	Ingen känd frekvens
<b>Magtarmkanalen</b>	
illamående	Vanliga
flatulens	Vanliga
kräkningar	Vanliga
diarré	Mindre vanliga
förstoppning	Mindre vanliga
övre buksmärta	Mindre vanliga
akut pankreatit*,†,‡	Ingen känd frekvens
fatal och icke-fatal hemorragisk och nekrotiserande pankreatit*,†	Ingen känd frekvens
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
klåda*	Mindre vanliga
angioödem*,†	Ingen känd frekvens
utslag*,†	Ingen känd frekvens
urtikaria*,†	Ingen känd frekvens
kutan vaskulit*,†	Ingen känd frekvens
exfoliativa hudtillstånd inkluderande Stevens-Johnsons syndrom*,†	Ingen känd frekvens
bullös pemfigoid*	Ingen känd frekvens
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
artralgi*	Ingen känd frekvens
myalgi*	Ingen känd frekvens
smärta i extremiteter*	Ingen känd frekvens
ryggsmärta*	Ingen känd frekvens
artropati*	Ingen känd frekvens
<b>Njurar och urinvägar</b>	
nedsatt njurfunktion*	Ingen känd frekvens
akut njursvikt*	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 munorrhet (mindre vanliga med insulin).

### *Sitagliptin*

I monoterapistudier där sitagliptin 100 mg en gång dagligen jämfördes med placebo, rapporterades följande biverkningar: huvudvärk, hypoglykemi, förstopning 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 symptom rapporterades som mycket vanliga i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning av metformin. Gastrointestinala symptom 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). Långtidsbehandling med metformin har associerats med en minskad absorption av vitamin B<sub>12</sub> vilket i mycket sällsynta fall kan resultera i en kliniskt signifikant vitamin B<sub>12</sub>-brist (t.ex. megaloblastisk anemi). Frekvensområdena baseras på tillgänglig information från den europeiska produktresumén för metformin.

### Pediatrisk population

I kliniska studier med sitagliptin/metformin hos pediatriska patienter mellan 10 och 17 år med typ 2-diabetes mellitus, var biverkningsprofilen generellt jämförbar med den som observerades hos vuxna. Hos pediatriska 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  $< 50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) 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 placebo-behandlade.

### 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 Överdosering

I kontrollerade kliniska studier med friska individer administrerades engångsdoser om 800 mg sitagliptin. Minimala ökningar 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 är en kombination av två antihyperglykemiska läkemedel med kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes; sitagliptinfosfat, en dipeptidylpeptidas-4-(DPP-4)-hämmare och metforminhydroklorid, som tillhör klassen biguanider.

#### *Sitagliptin*

##### Verkningsmekanism

Sitagliptinfosfat är en peroral, potent och mycket selektiv hämmare av dipeptidylpeptidas-4-(DPP-4)-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, peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ )-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 förbättring av glykemisk kontroll med signifikanta sänkningar av hemoglobin A1c ( $HbA_{1c}$ ), faste-plasma-glukos (FPG) och postprandiell glukos (PPG). Sänkningarna 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 måltidstoleranster, 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 1000 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 sulfonyureid

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 pioglitzazon i kombination med metformin. Tillägg av sitagliptin till pioglitzazon 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 1500 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\***

Studie	Genomsnittligt utgångsvärde HbA <sub>1c</sub> (%)	Genomsnittlig förändring av HbA <sub>1c</sub> (%) jämfört med utgångsvärdet	Placebokorrigerad genomsnittlig förändring av HbA <sub>1c</sub> (%) (95% KI)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående metforminbehandling <sup>□</sup> (N=453)	8,0	-0,7 †	-0,7 †,‡ (-0,8; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående glimepirid + metforminbehandling <sup>□</sup> (N=115)	8,3	-0,6 †	-0,9 †,‡ (-1,1; -0,7)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående pioglitazon + metforminbehandling <sup>¶</sup> (N=152)	8,8	-1,2 †	-0,7 †,‡ (-1,0; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående insulin + metforminbehandling <sup>□</sup> (N=223)	8,7	-0,7 †	-0,5 §,‡ (-0,7; -0,4)
Inledande behandling (två gånger dagligen) <sup>□</sup> : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 †	-1,6 †,‡ (-1,8; -1,3)
Inledande behandling (två gånger dagligen) <sup>□</sup> : Sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9 †	-2,1 †,‡ (-2,3; -1,8)

\* ITT-population (en intention-to-treat analysis).

† Minsta kvadratmetoden justerad för tidigare antihyperglykemisk behandlingsstatus och utgångsvärde.

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

□ HbA<sub>1c</sub> (%) vid vecka 24.

¶ HbA<sub>1c</sub> (%) vid vecka 26.

§ 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 1500 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 glargin 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 mänskliga 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 totalkolesterol, 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<sub>1c</sub> ≥6,5 till 8,0% (48 mmol/mol – 64 mmol/mol) 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> mellan sitagliptin och placebo grupperna 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 (0,89–1,08)	<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 (fatala och icke-fatala)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Samtliga stroke (fatala och icke-fatala)	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  $100 \times (\text{totala antalet patienter med } \geq 1 \text{ händelse under passande exponeringsperiod per totala antalet patientår av uppföljning})$ .

<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.

### Pediatrisk population

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

Säkerhet och effekt vid tillägg av sitagliptin hos pediatriska 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 inte ges till pediatriska patienter mellan 10 och 17 år pga. otillräcklig effekt (se avsnitt 4.2 för ytterligare information om pediatrisk användning).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### *Sitagliptin/metformin*

En bioekvivalensstudie med friska individer visade att sitagliptin/metforminhydroklorid kombinationstablett är bioekivalent med samtidig administrering av sitagliptinfosfat och metforminhydroklorid i separata tablettter.

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 apparenta terminala  $t_{1/2}$  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. Ciclosporin, en hämmare av p-glykoprotein, minskade emellertid inte njurclearance av sitagliptin. Sitagliptin utgör inget substrat för OCT2- eller OAT1- eller PEPT1/2-transportörer. *In vitro* hämmade inte sitagliptin transporten medierad av OAT3 ( $IC_{50}=160 \mu M$ ) eller p-glykoprotein (upp till  $250 \mu M$ ) 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 ( $GFR \geq 60$  till  $< 90 \text{ ml/min}$ ) och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ( $GFR \geq 45$  till  $< 60 \text{ ml/min}$ ). Eftersom ökningar 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 ( $GFR \geq 30$  till  $< 45 \text{ ml/min}$ ) och cirka 4-faldigt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ( $GFR < 30 \text{ ml/min}$ ) 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  $\leq 9$ ). 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.

## Pediatrisk population

Sitagliptins farmakokinetik (engångsdos 50 mg, 100 mg eller 200 mg) har undersökts hos pediatriska 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 pediatriska 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  $\mu$ g/ml. I kontrollerade kliniska prövningar översteg inte de maximala plasmanivåerna av metformin ( $C_{max}$ ) 5  $\mu$ g/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 erytrocyter. Blodets toppvärde är lägre än toppvärdet för plasma och visar sig ungefärligt 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 apparenta terminala halveringstiden för eliminering cirka 6,5 timmar. När njurfunktionen är nedsatt minskar njurclearance proportionellt med kreatinin clearance. 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.

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 toxiskt effekt vid exponeringar som var 19 gånger högre än den humana nivån. Framtandsabnormiteter observerades hos råtta vid exponeringsnivåer som var 67 gånger den kliniska exponeringsnivån; exponeringsnivån för icke-observerade-biverkningar för denna abnormalitet var 58 gånger enligt 14-veckorsstudien på råtta. 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, salivavsondring, 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 karcinogen hos möss. Hos råtta 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 neoplasia hos råtta, var den ökade förekomsten av levertumöror hos råtta 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-/post-natal utvecklingsstudie som utfördes på råtta med sitagliptin, observerades inga biverkningar. Reproduktionstoxikologiska studier på råtta 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 avsevärd 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, allmäントoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpmänne**

#### Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Povidon

Natriumlaurylsulfat  
Natriumstearylumarat

Filmdragering

50 mg/850 mg:

Laktosmonohydrat

Hypromellos E464

Titandioxid E171

Triacetin

Järnoxid röd E172

50 mg/1000 mg:

Polyvinylalkohol E1203

Makrogol E1521

Talk E553b

Titandioxid E171

Järnoxid röd E172

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 inne håll

*Burk*

Högdensitetspolyeten (HDPE) -burk och polypropen (PP) -skruvlock med säkerhetsförsägling och kiselgel som torkmedel som finns i PP-locket.

Förpackningsstorlek: 100, 196 tablettar.

*Blister*

Ogenomskinlig hård aluminium/PVC/PVDC blisterförpackning.

Förpackningsstorlekar: 14, 28, 30, 56, 60, 196, 210 tablettar.

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

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

50 mg/850 mg: 37471

50 mg/1000 mg: 37472

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

Datum för det första godkännandet: 12-11-2021

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

15.09.2023