

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder sitagliptinhydrochloridmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder sitagliptinhydrochloridmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Lyserrød, kapselformet, bikonveks tablet med affasede kanter, med "M" præget på den ene side af tabletten og "SM5" på den anden side. Dimensioner: ca. 20 mm × 10 mm.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

Ferskenfarvet til brun, kapselformet, bikonveks tablet med affasede kanter, med "M" præget på den ene side af tabletten og "SM7" på den anden side. Dimensioner: ca. 21 mm × 10 mm.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Til voksne patienter med type 2-diabetes mellitus:

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan er indiceret som supplement til diæt og motion til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin alene, eller hos de patienter, som allerede er i behandling med en kombination af sitagliptin og metformin.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan er indiceret som supplement til diæt og motion i kombination med et sulfonylurinstof (dvs. triple kombinationsbehandling) hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin og sulfonylurinstof.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan er indiceret som triple kombinationsbehandling sammen med en peroxisom proliferator-aktiveret receptor-gamma (PPAR $\gamma$ )-agonist (dvs. et glitazon) som supplement til diæt og motion hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin og en PPAR $\gamma$ -agonist.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan er også indiceret som tillægsbehandling til insulin (dvs. triple kombinationsbehandling) som supplement til diæt og motion til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter, når stabil dosering af insulin og metformin alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.

## 4.2 Dosering og administration

### Dosering

Doseringen af antihyperglykæmisk behandling med sitagliptin/metforminhydrochlorid bør individualiseres på basis af patientens aktuelle regime, effektivitet og tolerabilitet, uden at den maksimale anbefalede daglige dosis på 100 mg sitagliptin overskrides.

*Voksne med normal nyrefunktion (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

*Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på maksimal tolereret dosis af metformin-monoterapi*

Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på metformin alene, bør den normale startdosis doseres som 50 mg sitagliptin to gange dagligt (100 mg i alt pr. dag) plus den dosis metformin, som allerede tages.

*Til patienter, der skifter fra samtidig administration af sitagliptin og metformin*

Til patienter, der skifter fra samtidig administration af sitagliptin og metformin, bør sitagliptin/metforminhydrochlorid initieres med den dosis af sitagliptin og metformin, som allerede tages.

*Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på dual kombinationsbehandling med den maksimalt tolererede dosis af metformin og et sulfonylurinstof*

Dosis bør doseres som sitagliptin 50 mg to gange dagligt (100 mg i alt pr. dag), og metformin bør gives i en dosis svarende til den, som allerede tages. Når sitagliptin/metforminhydrochlorid anvendes sammen med et sulfonylurinstof, kan en lavere dosis af sulfonylurinstoffet være nødvendig for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

*Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på dual kombinationsbehandling med den maksimalt tolererede dosis af metformin og en PPAR $\gamma$ -agonist*

Dosis bør doseres som sitagliptin 50 mg to gange dagligt (100 mg i alt pr. dag), og metformin bør gives i en dosis svarende til den, som allerede tages.

*Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på dual kombinationsbehandling med insulin og den maksimalt tolererede dosis af metformin*

Dosis bør doseres som sitagliptin 50 mg to gange dagligt (100 mg i alt pr. dag), og metformin bør gives i en dosis svarende til den, som allerede tages. Når sitagliptin/metforminhydrochlorid anvendes sammen med insulin, kan det være nødvendigt at nedsætte insulindosis for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Til de forskellige metformindoser findes sitagliptin/metforminhydrochlorid i styrker på 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid eller 1.000 mg metforminhydrochlorid.

Patienterne bør fortsætte med den anbefalede diæt med et hensigtsmæssigt indtag af kulhydrater i løbet af dagen.

## Særlige populationer

### *Nyreinsufficiens*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nyreinsufficiens (glomerulær filtrationsrate [GFR]  $\geq$  60 ml/min). GFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige lægemidler iværksættes og derefter mindst én gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige metformindosis skal helst fordeles på 2-3 doser. Faktorer, som kan øge risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), skal gennemgås, inden påbegyndelse af metforminbehandling overvejes hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Hvis der ikke findes en passende styrke af sitagliptin/metforminhydrochlorid, bør enkeltstofferne anvendes enkeltvist i stedet for fastdosis-kombinationen.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformin</u>	<u>Sitagliptin</u>
60-89	Den maksimale daglige dosis er 3.000 mg. Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med tiltagende nedsættelse af nyrefunktionen.	Den maksimale daglige dosis er 100 mg.
45-59	Den maksimale daglige dosis er 2.000 mg. Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.	Den maksimale daglige dosis er 100 mg.
30-44	Den maksimale daglige dosis er 1.000 mg. Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.	Den maksimale daglige dosis er 50 mg.
< 30	Metformin er kontraindiceret.	Den maksimale daglige dosis er 25 mg.

### *Leverinsufficiens*

Sitagliptin/metforminhydrochlorid må ikke anvendes til patienter med leverinsufficiens (se pkt. 5.2).

### *Ældre*

Da sitagliptin og metformin udskilles via nyrerne, bør sitagliptin/metforminhydrochlorid anvendes med forsigtighed, efterhånden som alderen stiger. Monitorering af nyrefunktionen er nødvendig for at forhindre metforminassocieret laktacidose, især hos ældre (se pkt. 4.3 og 4.4).

### *Pædiatrisk population*

Sitagliptin/metforminhydrochlorid må ikke anvendes til børn og unge i alderen 10 til 17 år på grund af utilstrækkelig virkning. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Sitagliptin/metforminhydrochlorid er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter under 10 år.

## Administration

Oral anvendelse.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan bør gives to gange dagligt sammen med et måltid for at reducere de gastrointestinale bivirkninger, som metformin er forbundet med.

### 4.3 Kontraindikationer

Sitagliptin/metforminhydrochlorid er kontraindiceret hos patienter med:

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4 og 4.8).
- Enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktacidose, diabetisk ketoacidose).
- Diabetisk prækoma.
- Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).
- Akutte tilstande med risiko for ændring af nyrefunktionen såsom:
  - Dehydrering
  - Svær infektion
  - Shock
  - Intravaskulær administration af iodholdige kontraststoffer (se pkt. 4.4)
- Akut eller kronisk sygdom, som kan medføre vævshypoxi såsom:
  - Hjerte- eller respirationssvigt
  - Nyligt myokardieinfarkt
  - Shock
- Leverinsufficiens.
- Akut alkoholforgiftning, alkoholisme.
- Amning.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Generelt

Sitagliptin/metforminhydrochlorid bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes og må ikke anvendes til behandling af diabetisk ketoacidose.

#### Akut pankreatitis

Brug af DPP-4-hæmmere er sat i forbindelse med en risiko for udvikling af akut pankreatitis. Patienterne bør informeres om det karakteristiske symptom for akut pankreatitis: vedvarende svære abdominalsmerter. Resolution af pankreatitis er set efter seponering af sitagliptin (med eller uden understøttende behandling), men der er indberettet meget sjældne tilfælde af nekrotiserende eller hæmoragisk pankreatitis og/eller død. Hvis der er mistanke om pankreatitis, bør sitagliptin/metforminhydrochlorid og andre potentielt suspekterede lægemidler seponeres, og hvis mistanken om akut pankreatitis bekræftes, må behandlingen med sitagliptin/metformin ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med pankreatitis i anamnesen.

#### Laktacidose

Laktacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktacidose.

Patienterne skal informeres om, at i tilfælde af dehydrering (alvorlig opkastning, diarré, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal metforminbehandlingen afbrydes midlertidigt, og at det anbefales, at de kontakter en læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID'er), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose omfatter stort alkoholforbrug, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage metformin og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktacidose. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet (< 7,35), forhøjet laktatniveau i blodet (> 5 mmol/l) samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

### Nyrefunktion

GFR skal bestemmes inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter (se pkt. 4.2). Sitagliptin/metforminhydrochlorid er kontraindiceret hos patienter med GFR < 30 ml/min, og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

### Hypoglykæmi

Patienter, der får sitagliptin/metforminhydrochlorid sammen med et sulfonylurinstof eller sammen med insulin, har øget risiko for at få hypoglykæmi. Derfor kan det være nødvendigt at reducere dosis af sulfonylurinstof eller insulin.

### Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring er der blevet rapporteret om alvorlige overfølsomhedsreaktioner hos patienter, der er blevet behandlet med sitagliptin. Disse reaktioner omfatter anafylaksi, angioødem og eksfoliative hudsygdomme, herunder Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaktioner startede inden for de første 3 måneder efter initiering af behandling med sitagliptin, hvor enkelte rapporter forekom efter første dosis. Hvis der er mistanke om en overfølsomhedsreaktion, bør sitagliptin/metforminhydrochlorid seponeres, andre mulige årsager til hændelsen vurderes, og alternativ diabetesbehandling igangsættes (se pkt. 4.8).

### Bulløs pemfigoid

Efter markedsføring er der rapporteret om bulløs pemfigoid hos patienter, der tog DPP-4-hæmmere inklusive sitagliptin. Hvis der er mistanke om bulløs pemfigoid, skal sitagliptin/metforminhydrochlorid seponeres.

### Kirurgi

Behandling med sitagliptin/metforminhydrochlorid skal afbrydes på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi og må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil.

### Administration af iodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og en øget risiko for laktacidose. Behandling med sitagliptin/metforminhydrochlorid skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil (se pkt. 4.3 og 4.5).

### Ændring i klinisk status hos patienter med tidligere velbehandlet type 2-diabetes

En patient med type 2-diabetes, der tidligere var velbehandlet med sitagliptin/metforminhydrochlorid, og som udvikler unormale laboratorieværdier eller klinisk sygdom (især vagt eller uklart defineret sygdom), bør vurderes hurtigt med henblik på tegn på ketoacidose eller laktacidose. Vurderingen bør inkludere måling af serumelektrolytter og ketoner, blodglucose og hvis indiceret, blod-pH, laktat,

pyruvat og metforminkoncentration. Hvis acidose i en eller anden form forekommer, skal behandlingen stoppes omgående, og andre hensigtsmæssige og korrigerende handlinger initieres.

### B<sub>12</sub>-vitaminmangel

Metformin kan reducere niveauet af B<sub>12</sub>-vitamin i serum. Risikoen for et lavt B<sub>12</sub>-vitaminniveau stiger med stigende metformindosis, behandlingsvarighed og/eller hos patienter med risikofaktorer, der er kendte for at medføre B<sub>12</sub>-vitaminmangel. Ved mistanke om B<sub>12</sub>-vitaminmangel (såsom anæmi eller neuropati) skal niveauet af B<sub>12</sub>-vitamin i serum monitoreres. Periodisk monitorering af B<sub>12</sub>-vitamin kan være nødvendig hos patienter med risikofaktorer for B<sub>12</sub>-vitaminmangel. Metforminbehandling skal fortsætte så længe, det kan tåles og ikke er kontraindiceret, og hensigtsmæssig korrigerende behandling for B<sub>12</sub>-vitaminmangel gives i overensstemmelse med gældende kliniske retningslinjer.

### Hjælpstof(fer)

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig administration af multiple doser af sitagliptin (50 mg to gange dagligt) og metformin (1.000 mg to gange dagligt) ændrede ikke hverken sitagliptins eller metformins farmakokinetik betydeligt hos patienter med type 2-diabetes.

Der er ikke udført farmakokinetiske interaktionsstudier med sitagliptin/metforminhydrochlorid, men sådanne studier er udført med de enkelte aktive stoffer, sitagliptin og metformin.

### Samtidig brug frarådes

#### *Alkohol*

Alkoholintoksikation er forbundet med en øget risiko for laktacidose, især i tilfælde af faste, fejlernæring eller leverinsufficiens.

#### *Iodholdige kontrastmidler*

Behandlingen med sitagliptin/metforminhydrochlorid skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og først genoptages mindst 48 timer herefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Kombinationsbehandlinger, der kræver forholdsregler ved anvendelse

Visse lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktacidose, f.eks. NSAID'er, herunder selektive cyklooxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Ved initiering eller brug af sådanne lægemidler i kombination med metformin skal nyrefunktionen monitoreres tæt.

Samtidig anvendelse af lægemidler, der påvirker det fælles tubulære transportsystem involveret i den renale elimination af metformin (f.eks. organisk kationtransportør-2 [OCT2] / multidrug og toksin ekstrusion [MATE]-hæmmere såsom ranolazin, vandetanib, dolutegravir og cimetidin), kan øge den systemiske eksponering for metformin og kan øge risikoen for laktacidose. Overvej fordele og risici ved samtidig anvendelse. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol, dosisjustering inden for det anbefalede dosisområde samt ændring af diabetesbehandlingen skal overvejes, når sådanne lægemidler administreres samtidigt.

Glukokortikoider (givet systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har en selvstændig hyperglykæmisk virkning. Patienten bør informeres herom, og monitorering af blodglucose bør udføres hyppigere især ved start af behandling med sådanne lægemidler. Hvis det er nødvendigt, bør

doseringen af det antihyperglykæmiske lægemiddel justeres under behandling med det andet lægemiddel og ved seponering af dette.

ACE-hæmmere sænker blodglucoseniveaue. Hvis det er nødvendigt, bør doseringen af det antihyperglykæmiske lægemiddel justeres under behandling med det andet lægemiddel og ved seponering af dette.

#### Andre lægemidlers indvirkning på sitagliptin

*In vitro* og kliniske data, som er beskrevet nedenfor, tyder på, at risikoen for interaktioner af klinisk betydning mellem lægemidler, der administreres samtidigt, er lav.

*In vitro*-studier tyder på, at CYP3A4 primært er ansvarlig for sitagliptins begrænsede metabolisme, og at CYP2C8 medvirker hertil. Hos patienter med normal nyrefunktion spiller metabolisme, inklusive metabolismen via CYP3A4, kun en lille rolle i sitagliptin-clearance. Metabolisme kan derimod spille en mere betydningsfuld rolle ved eliminationen af sitagliptin ved svær nyreinsufficiens eller nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Derfor kan potente CYP3A4-hæmmere (dvs. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycin) muligvis ændre sitagliptins farmakokinetik hos patienter med svær nyreinsufficiens eller ESRD. Virkningen af potente CYP3A4-hæmmere hos patienter med nyreinsufficiens er ikke vurderet i et klinisk studie.

*In vitro*-transportstudier har vist, at sitagliptin er et substrat for p-glykoprotein og organisk aniontransporter-3 (OAT3). OAT3-medieret transport af sitagliptin hæmmes *in vitro* af probenecid, selvom risikoen for klinisk relevante interaktioner anses for at være lav. Samtidig administration af OAT3-hæmmere er ikke vurderet *in vivo*.

*Ciclosporin*: Der er udført et studie til vurdering af ciclosporins (en potent hæmmer af p-glykoprotein) virkning på sitagliptins farmakokinetik. Samtidig administration af en enkelt oral 100 mg dosis sitagliptin og en enkelt oral 600 mg dosis ciclosporin øgede sitagliptins AUC og  $C_{max}$  med henholdsvis ca. 29 % og 68 %. Disse ændringer i sitagliptins farmakokinetik blev ikke vurderet til at have klinisk relevans. Sitagliptins renale clearance ændredes ikke betydeligt. Der forventes derfor ingen betydende interaktioner med andre p-glykoproteinhæmmere.

#### Sitagliptins indvirkning på andre lægemidler

*Digoxin*: Sitagliptin havde en lille virkning på digoxinkoncentrationen i plasma. Efter administration af 0,25 mg digoxin samtidig med 100 mg sitagliptin dagligt i 10 dage øgedes plasma AUC for digoxin gennemsnitligt med 11 % og plasma  $C_{max}$  med gennemsnitligt 18 %. Der anbefales ingen dosisjustering af digoxin. Patienter, der har risiko for digoxinforgiftning, bør dog monitoreres for dette, når sitagliptin og digoxin administreres samtidigt.

*In vitro*-data tyder på, at sitagliptin hverken hæmmer eller inducerer CYP450-isoenzymmer. I kliniske studier ændrede sitagliptin ikke farmakokinetikken for metformin, glyburid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller orale kontraceptiva betydeligt. Dette giver *in vivo* evidens for lav tilbøjelighed til at forårsage interaktion med substrater for CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og organisk kationtransportør (OCT). Sitagliptin kan være en svag hæmmer af p-glykoprotein *in vivo*.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der er utilstrækkelig dokumentation fra anvendelse af sitagliptin til gravide. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3).

En begrænset mængde data antyder, at anvendelse af metformin til gravide kvinder ikke er forbundet med øget risiko for medfødte misdannelser. Dyreforsøg med metformin viser ikke skadelige

virksomheder for graviditet, embryoets eller fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Sitagliptin/metforminhydrochlorid bør ikke anvendes under graviditet. Hvis en patient ønsker at blive gravid eller bliver gravid, bør behandlingen seponeres, og patienten bør skifte til insulinbehandling så snart som muligt.

#### Amning

Der er ikke udført studier på diegivende dyr med de kombinerede aktive stoffer i dette lægemiddel. I studier med de individuelle aktive stoffer udskilles både sitagliptin og metformin i mælken hos diegivende rotter. Metformin udskilles i små mængder i human mælk. Det er ukendt, om sitagliptin udskilles i human mælk. Sitagliptin/metforminhydrochlorid må derfor ikke anvendes til kvinder, der ammer (se pkt. 4.3).

#### Fertilitet

Data fra dyreforsøg viser ingen virkning af sitagliptinbehandling på fertiliteten hos hanner og hunner. Der findes ikke humane data.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Sitagliptin/metforminhydrochlorid påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved bilkørsel og betjening af maskiner bør der dog tages hensyn til, at svimmelhed og søvnighed er rapporteret med sitagliptin.

Desuden bør patienter advares om risikoen for hypoglykæmi, når sitagliptin/metforminhydrochlorid anvendes sammen med et sulfonylurinstof eller sammen med insulin.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Opsummering af sikkerhedsprofilen

Der er ikke udført behandlingsmæssige kliniske studier med sitagliptin/metforminhydrochlorid-tabletter, men sitagliptin/metforminhydrochlorids bioækvivalens er blevet påvist, når det gives sammen med sitagliptin og metformin (se pkt. 5.2). Alvorlige bivirkninger, herunder pankreatitis og overfølsomhedsreaktioner, er rapporteret. Der er blevet rapporteret om hypoglykæmi i kombination med sulfonylurinstof (13,8 %) og insulin (10,9 %).

#### Bivirkningstabel

##### *Sitagliptin og metformin*

Bivirkningerne ses nedenfor som MedDRA-termer inddelt i systemorganklasse og absolut hyppighed (Tabel 1). Hyppighederne defineres som: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1: Bivirkningshyppighed identificeret i placebokontrollerede kliniske studier med sitagliptin og metformin-monoterapi og efter markedsføring**

<b>Bivirkning</b>	<b>Bivirkningshyppighed</b>
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Trombocytopeni	Sjælden

Bivirkning	Bivirkningshyppighed
<b>Immunsystemet</b>	
Overfølsomhedsreaktioner herunder anafylaktiske reaktioner <sup>*,†</sup>	Hyppighed ikke kendt
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Hypoglykæmi <sup>†</sup>	Almindelig
B <sub>12</sub> -vitaminunderskud/-mangel <sup>†</sup>	Almindelig
<b>Nervesystemet</b>	
Døsighed	Ikke almindelig
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Interstitiel lungesygdom <sup>*</sup>	Hyppighed ikke kendt
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Diarré	Ikke almindelig
Kvalme	Almindelig
Flatulens	Almindelig
Obstipation	Ikke almindelig
Øvre abdominalsmerter	Ikke almindelig
Opkastning	Almindelig
Akut pankreatitis <sup>*,†,‡</sup>	Hyppighed ikke kendt
Letal og ikke-letal hæmragisk og nekrotiserende pankreatitis <sup>*,†</sup>	Hyppighed ikke kendt
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Pruritus <sup>*</sup>	Ikke almindelig
Angioødem <sup>*,†</sup>	Hyppighed ikke kendt
Udslæt <sup>*,†</sup>	Hyppighed ikke kendt
Urticaria <sup>*,†</sup>	Hyppighed ikke kendt
Kutan vaskulitis <sup>*,†</sup>	Hyppighed ikke kendt
Eksfoliative hudsygdomme herunder Stevens-Johnsons syndrom <sup>*,†</sup>	Hyppighed ikke kendt
Bulløs pemfigoid <sup>*</sup>	Hyppighed ikke kendt
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Artralgi <sup>*</sup>	Hyppighed ikke kendt
Myalgi <sup>*</sup>	Hyppighed ikke kendt
Ekstremitetssmerter <sup>*</sup>	Hyppighed ikke kendt
Rygsmerte <sup>*</sup>	Hyppighed ikke kendt
Artropati <sup>*</sup>	Hyppighed ikke kendt
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Nyreinsufficiens <sup>*</sup>	Hyppighed ikke kendt
Akut nyresvigt <sup>*</sup>	Hyppighed ikke kendt

<sup>\*</sup>Bivirkninger identificeret ved bivirkningsovervågning efter markedsføring.

<sup>†</sup>Se pkt. 4.4.

<sup>‡</sup>Se *Kardiovaskulært sikkerhedsstudie TECOS* nedenfor.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nogle bivirkninger blev observeret hyppigere i studier med sitagliptin i kombination med metformin og andre antidiabetika end i studier med sitagliptin og metformin-monoterapi. Disse omfattede

hypoglykæmi (hyppighed: meget almindelig med sulfonylurinstoffer eller insulin), obstipation (almindelig med sulfonylurinstoffer), perifert ødem (almindelig med pioglitazon) og hovedpine og mundtørhed (ikke almindelig med insulin).

#### *Sitagliptin*

I monoterapistudier af sitagliptin 100 mg en gang dagligt alene sammenlignet med placebo er der rapporteret om følgende bivirkninger: Hovedpine, hypoglykæmi, obstipation og svimmelhed.

De bivirkninger, som forekom hos mindst 5 % af disse patienter, og som blev rapporteret uanset kausal sammenhæng, inkluderede øvre luftvejsinfektion og nasopharyngitis. Desuden er osteoarthritis og ekstremitetssmerter rapporteret med hyppigheden ikke almindelig (> 0,5 % højere hos de brugere, der fik sitagliptin, end i kontrolgruppen).

#### *Metformin*

Symptomer fra mave-tarm-kanalen blev rapporteret med hyppigheden meget almindelig i kliniske studier og ved brug af metformin efter markedsføring. Symptomer fra mave-tarm-kanalen som kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter og appetitløshed forekommer hyppigst i forbindelse med initiering af behandlingen og forsvinder spontant i de fleste tilfælde. Yderligere bivirkninger, der er associeret med metformin, omfatter metallisk smag i munden (almindelig); laktacidose, leverinsufficiens, hepatitis, urticaria, erythema og pruritus (meget sjælden). Hyppighederne er baseret på information fra produktresuméer for metformin, der er tilgængelige i EU.

#### Pædiatrisk population

I kliniske studier med sitagliptin/metforminhydrochlorid hos pædiatriske patienter med type 2-diabetes mellitus i alderen 10 til 17 år var bivirkningsprofilen generelt sammenlignelig med den, der blev set hos voksne. Hos pædiatriske patienter, som fik eller som ikke fik insulin som baggrundsbehandling, blev sitagliptin forbundet med en øget risiko for hypoglykæmi.

#### *Kardiovaskulært sikkerhedsstudie TECOS*

TECOS-studiet (*The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) inkluderede 7.332 patienter, som blev behandlet med sitagliptin 100 mg dagligt (eller 50 mg dagligt, hvis eGFR ved *baseline* var  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), og 7.339 patienter, som fik placebo, i *intention to treat*-populationen. Begge behandlinger blev givet som supplement til standardbehandling målrettet de regionale standarder for HbA<sub>1c</sub> og kardiovaskulære risikofaktorer. Den samlede incidens af alvorlige bivirkninger hos patienter i sitagliptin-armen var den samme som hos patienter i placebo-armen.

I *intention to treat*-populationen var incidensen af svær hypoglykæmi blandt patienter, som fik insulin og/eller et sulfonylurinstof ved *baseline*, 2,7 % hos patienter i sitagliptin-armen og 2,5 % hos patienter i placebo-armen. Blandt patienter, som ikke fik insulin og/eller et sulfonylurinstof ved *baseline*, var incidensen af svær hypoglykæmi 1,0 % i sitagliptin-armen og 0,7 % i placebo-armen. Incidensen af bekræftede tilfælde af pankreatitis var 0,3 % i sitagliptin-armen og 0,2 % i placebo-armen.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

I kontrollerede kliniske studier med raske personer blev enkeltdoser på op til 800 mg sitagliptin administreret. Minimale forlængelser af QTc-intervallet blev observeret i et studie med en 800 mg dosis sitagliptin, men blev ikke anset for at være klinisk relevante. Der er ingen erfaring med doser over 800 mg i kliniske studier. I Fase-I flerdosisstudier blev der ikke observeret dosisrelaterede kliniske bivirkninger med sitagliptin ved doser op til 600 mg/dag i perioder op til 10 dage og 400 mg/dag i perioder op til 28 dage.

En stor overdosis metformin (eller samtidigt forekommende risiko for laktacidose) kan føre til laktacidose, som kræver akut lægehjælp og behandling på hospital. Den mest effektive måde at fjerne laktat og metformin på er ved hæmodialyse.

I kliniske studier blev ca. 13,5 % af dosis fjernet i løbet af en hæmodialysesession på 3-4 timer. Forlænget hæmodialyse kan overvejes, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt. Det vides ikke, om sitagliptin er dialyserbart ved peritonealdialyse.

I tilfælde af overdosering er det hensigtsmæssigt at benytte de sædvanlige understøttende forholdsregler, f.eks. fjerne uabsorberet materiale fra mave- og tarmkanalen, sørge for klinisk monitorering (inklusive elektrokardiogram) og igangsætte understøttende behandling om nødvendigt.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler mod diabetes, kombinationer af orale blodglucosesænkende lægemidler, ATC-kode: A10BD07

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan er en kombination af to antihyperglykæmiske lægemidler med komplementære virkningsmekanismer til forbedring af glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes: Sitagliptin, en dipeptidylpeptidase-4-hæmmer (DPP-4), og metforminhydrochlorid, der tilhører biguanidklassen.

#### Sitagliptin

##### *Virkningsmekanisme*

Sitagliptin er en oralt aktiv, potent og højselektiv hæmmer af DPP-4-enzymet til behandling af type 2-diabetes. DPP-4-hæmmerne er en klasse af præparater, der virker som inkretinenhancers. Ved at hæmme DPP-4-enzymet øger sitagliptin niveauerne for de to kendte aktive inkretinhormoner, glucagonlignende peptid 1 (GLP-1) og glucoseafhængigt insulinotrop polypeptid (GIP). Inkretinerne er en del af et endogent system, som er involveret i den fysiologiske regulering af glucosehomøostase. Når blodglucosekoncentrationen er normal eller forhøjet, bevirker GLP-1 og GIP en øget insulinsyntese og frigørelse af insulin fra de pankreatiske betaceller. Desuden sænker GLP-1 glucagonsekretionen fra pankreatiske alfaceller, som fører til reduceret hepatiske glucoseproduktion. Når blodglucosekoncentrationen er lav, ses der ikke en stimulering af insulinfrigørelse og hæmning af glucagonsekretionen. Sitagliptin er en potent og høj-selektiv hæmmer af enzymet DPP-4 og hæmmer ikke de nært beslægtede enzymer DPP-8 eller DPP-9 ved terapeutiske koncentrationer. Sitagliptin adskiller sig i kemisk struktur og farmakologisk virkning fra GLP-1-analoger, insulin, sulfonylurinstoffer eller meglitinider, biguanider, peroxisom-proliferatoraktiverede receptorgammaagonister (PPAR $\gamma$ ), alfa-glucosidasehæmmere og amylinanaloger.

I et to-dages studie med raske forsøgspersoner øgede sitagliptin alene den aktive GLP-1-koncentration, hvorimod metformin alene øgede den aktive og totale GLP-1-koncentration i tilsvarende grad. Samtidig administration af sitagliptin og metformin havde en additiv virkning på den aktive GLP-1-koncentration. Sitagliptin, men ikke metformin, øgede den aktive GIP-koncentration.

##### *Klinisk virkning og sikkerhed*

Sitagliptin forbedrede totalt set den glykæmiske kontrol, når det blev givet som monoterapi eller som kombinationsbehandling hos voksne patienter med type 2-diabetes.

I kliniske studier forbedrede sitagliptin som monoterapi den glykæmiske kontrol ved signifikant reduktion af hæmoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) samt faste- og postprandial glucose. Reduktionen i faste-plasma-glucose (FPG) blev observeret efter 3 uger, det første tidspunkt hvor FPG blev målt. Incidensen af hypoglykæmi hos patienter, der blev behandlet med sitagliptin, var den samme som for

placebo. Kropsvægten steg ikke i forhold til *baseline* ved behandling med sitagliptin. Forbedring af surrogatmarkører for betacellefunktionen, inklusive HOMA- $\beta$  (homøostatisk modelvurdering af  $\beta$ -cellefunktionen), proinsulin/insulin-ratio samt resultater fra en *frequently sampled meal tolerance test* blev observeret.

#### Studier af sitagliptin i kombination med metformin

I et 24-ugers placebokontrolleret klinisk studie til vurdering af virkning og sikkerhed ved sitagliptin 100 mg en gang dagligt som supplement til metformin gav sitagliptin signifikant forbedring af glykæmiske parametre sammenlignet med placebo. Ændring i kropsvægt i forhold til *baseline* var den samme for patienter, der blev behandlet med sitagliptin i forhold til placebo. I dette studie var incidensen af hypoglykæmi den samme, som blev rapporteret for patienter, der var blevet behandlet med sitagliptin eller placebo.

I et 24-ugers placebokontrolleret faktorielt studie af initialbehandling gav sitagliptin 50 mg to gange dagligt i kombination med metformin (500 mg eller 1.000 mg to gange dagligt) en signifikant forbedring af glykæmiske parametre sammenlignet med begge former for monoterapi. Reduktionen i kropsvægt ved en kombination af sitagliptin og metformin var den samme som den, der blev observeret med metformin alene eller placebo. Der var ingen ændring i forhold til *baseline* for patienter, der fik sitagliptin alene. Incidensen af hypoglykæmi var den samme på tværs af behandlingsgrupperne.

#### Studie af sitagliptin i kombination med metformin og et sulfonylurinstof

Et 24-ugers placebokontrolleret studie blev designet til at vurdere virkning og sikkerhed af sitagliptin (100 mg en gang dagligt) som supplement til glimepirid (alene eller i kombination med metformin). Sitagliptin som supplement til glimepirid og metformin gav signifikante forbedringer af glykæmiske parametre. Patienter, der blev behandlet med sitagliptin, havde en moderat vægtøgning (+1,1 kg) sammenlignet med de patienter, der fik placebo.

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

Et 26-ugers placebokontrolleret studie blev designet til at evaluere sitagliptins virkning og sikkerhed (100 mg en gang dagligt) som supplement til kombinationen pioglitazon plus metformin. Sitagliptin som supplement til pioglitazon og metformin forbedrede de glykæmiske parametre signifikant. Ændring i kropsvægt i forhold til *baseline* var den samme hos patienter, der blev behandlet med sitagliptin og hos patienter, der fik placebo. Incidensen af hypoglykæmi var også den samme hos sitagliptinbehandlede og placebobehandlede patienter.

#### Studie af sitagliptin i kombination med metformin og insulin

Et 24-ugers placebokontrolleret studie blev designet til at evaluere virkning og sikkerhed af sitagliptin (100 mg en gang dagligt) som supplement til insulin (ved stabil dosis i mindst 10 uger) med eller uden metformin (mindst 1.500 mg). Hos patienter, der tog forblandet insulin, var den gennemsnitlige daglige dosis 70,9 E/dag. Hos patienter, der tog ikke-forblandet insulin (middellangtidsvirkende/langtidsvirkende), var den gennemsnitlige daglige dosis 44,3 E/dag. Data fra 73 % af de patienter, som tog metformin, fremgår af tabel 2. Tillæg af sitagliptin til insulin gav signifikante forbedringer i de glykæmiske parametre. Med hensyn til kropsvægt var der ingen ændring af betydning i forhold til *baseline* i nogen af grupperne.

**Tabel 2: HbA<sub>1c</sub> resultater i placebokontrollerede studier af kombinationsbehandling med sitagliptin og metformin\***

Studie	Gennemsnitlig <i>baseline</i> HbA <sub>1c</sub> (%)	Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> HbA <sub>1c</sub> (%)	Placebokorrigeret gennemsnitlig ændring i HbA <sub>1c</sub> (%) (95 % CI)
Sitagliptin 100 mg en gang dagligt som supplement til metforminbehandling <sup>II</sup> (N = 453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-0,8; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gang dagligt som supplement til glimepirid + metforminbehandling <sup>II</sup> (N = 115)	8,3	-0,6 <sup>†</sup>	-0,9 <sup>†,‡</sup> (-1,1; -0,7)
Sitagliptin 100 mg en gang dagligt som supplement til igangværende pioglitazon + metforminbehandling (N = 152)	8,8	-1,2 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-1,0; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gang dagligt som supplement til igangværende insulin- + metforminbehandling <sup>II</sup> (N = 223)	8,7	-0,7 <sup>§</sup>	-0,5 <sup>§,‡</sup> (-0,7; -0,4)
Initialbehandling (to gange dagligt) <sup>II</sup> : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†,‡</sup> (-1,8; -1,3)
Initialbehandling (to gange dagligt) <sup>II</sup> : Sitagliptin 50 mg + metformin 1.000 mg (N = 178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†,‡</sup> (-2,3; -1,8)

\* Population: alle behandlede patienter (analyse med henblik på behandling)

<sup>†</sup> Gennemsnit beregnet ved mindste kvadraters metode justeret for status for tidligere antihyperglykæmisk behandling og *baseline*-værdi.

<sup>‡</sup> p < 0,001 sammenlignet med placebo eller placebo + kombinationsbehandling.

<sup>II</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) i 24. uge

<sup>¶</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) i 26. uge

<sup>§</sup> Gennemsnit beregnet ved mindste kvadraters metode justeret for anvendelse af insulin ved besøg 1 (forblandet *versus* ikke-forblandet [middellangtidsvirkende eller langtidsvirkende]) og *baseline*-værdi.

I et 52-ugers studie af virkning og sikkerhed af tillægsbehandling med sitagliptin 100 mg en gang dagligt eller glipizid (et sulfonylurinstof) til patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol i metforminmonoterapi, var sitagliptin sammenlignelig med glipizid mht. reduktion af HbA<sub>1c</sub> (-0,7 % gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* i uge 52, med *baseline*-HbA<sub>1c</sub> på ca. 7,5 % i begge grupper). Den gennemsnitligt anvendte glipiziddosis i sammenligningsgruppen, var 10 mg dagligt, og ca. 40 % af patienterne havde behov for en glipiziddosis på ≤ 5 mg/dag i hele studieperioden. Imidlertid ophørte flere patienter i sitagliptingruppen end i glipizidgruppen med behandling på grund af manglende virkning. De patienter, der blev behandlet med sitagliptin, udviste et signifikant gennemsnitligt fald i kropsvægt (-1,5 kg) i forhold til *baseline* sammenlignet med en signifikant

vægtøgning hos patientgruppen, der fik glipizid (+1,1 kg). I dette studie forbedredes proinsulin/insulinratioen, der er en markør for effektiviteten af insulinsyntese og -sekretion, med sitagliptin og forværredes med glipizidbehandling. Incidensen af hypoglykæmi i gruppen, som blev behandlet med sitagliptin, var signifikant lavere end i glipizidgruppen (4,9 % *versus* 32 %).

Et 24-ugers placebokontrolleret studie med 660 patienter blev designet til at vurdere den insulinbesparende virkning og sikkerheden af sitagliptin (100 mg en gang dagligt) som supplement til insulin glargin med eller uden metformin (mindst 1.500 mg) under optrapning af insulinbehandling. Blandt de patienter, som tog metformin, var HbA<sub>1c</sub> ved *baseline* 8,70 %, og insulindosis ved *baseline* var 37 IE/dag. Patienterne blev instrueret i at titrere deres dosis af insulin glargin på basis af fasteglucose fra fingerprikmålinger. Blandt de patienter, som tog metformin, var stigningen i uge 24 i daglig insulindosis 19 IE/dag hos de patienter, der blev behandlet med sitagliptin, og 24 IE/dag hos de patienter, der blev behandlet med placebo. Reduktionen i HbA<sub>1c</sub> for de patienter, der blev behandlet med sitagliptin, metformin og insulin, var -1,35 % sammenlignet med -0,90 % for de patienter, der blev behandlet med placebo, metformin og insulin, en forskel på -0,45 % [95 % konfidensinterval: -0,62; -0,29]. Incidensen af hypoglykæmi var 24,9 % for de patienter, der blev behandlet med sitagliptin, metformin og insulin, og 37,8 % for de patienter, der blev behandlet med placebo, metformin og insulin. Forskellen skyldtes hovedsageligt en højere procentdel af patienter i placebogruppen, som oplevede 3 eller flere episoder med hypoglykæmi (9,1 *versus* 19,8 %). Der var ingen forskel i incidensen af svær hypoglykæmi.

## Metformin

### *Virkningsmekanisme*

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmisk virkning, som sænker både basal og postprandial plasmagluose. Det stimulerer ikke insulinudskillelsen og medfører derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin virker via tre mekanismer:

- ved reduktion af hepatiske glucoseproduktion gennem hæmning af glukoneogenese og glycogenolyse i musklerne,
- ved let øgning af følsomheden over for insulin, ved forbedring af perifer glucoseoptagelse og ved udnyttelse af glucose,
- ved forsinkelse af intestinal glucoseabsorption.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved at indvirke på glykogensyntasen. Metformin øger transportkapaciteten for specifikke typer af membranglucosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4).

### *Klinisk virkning og sikkerhed*

Hos mennesker har metformin, uafhængigt af dets indvirkning på hyperglykæmi, gunstig indvirkning på lipidmetabolismen. Dette er påvist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange eller langvarige kliniske studier: Metformin reducerer total kolesterol, LDL-kolesterol og triglyceridniveauerne.

Det prospektive, randomiserede studie (UKPDS) har fastslået den langvarige, gunstige virkning af intensiv blodglucosekontrol ved type 2-diabetes. Analyse af resultaterne for overvægtige patienter, der blev behandlet med metformin efter svigt af diæt alene, viste:

- signifikant reduktion af den absolutte risiko for diabetesrelaterede komplikationer i metformingruppen (29,8 hændelser/1.000 patientår) *versus* diæt alene (43,3 hændelser/1.000 patientår),  $p = 0,0023$ , og *versus* den kombinerede sulfonylurinstof/insulinmonoterapigruppe (40,1 hændelser/1.000 patientår),  $p = 0,0034$ .
- signifikant reduktion af den absolutte risiko for diabetesrelateret mortalitet: Metformin 7,5 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 12,7 hændelser/1.000 patientår,  $p = 0,017$ .
- signifikant reduktion af den absolutte risiko for total mortalitet: Metformin 13,5 hændelser/1.000 patientår *versus* diæt alene 20,6 hændelser/1.000 patientår, ( $p = 0,011$ ), og *versus* den kombinerede sulfonylurinstof/insulinmonoterapigruppe 18,9 hændelser/1.000 patientår ( $p = 0,021$ ).

- signifikant reduktion af den absolutte risiko for myokardieinfarkt: Metformin 11 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1.000 patientår, (p = 0,01).

TECOS var et randomiseret studie med 14.671 patienter i en *intention to treat*-population med HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5 til 8,0 % med påvist hjerte-kar-sygdom. Patienterne fik sitagliptin (7.332) 100 mg dagligt (eller 50 mg dagligt, hvis eGFR ved *baseline* var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller placebo (7.339) som supplement til standardbehandling målrettet de regionale standarder for HbA<sub>1c</sub> og kardiovaskulære risikofaktorer. Patienter med eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> blev ikke inkluderet i studiet. Studiepopulationen bestod af 2.004 patienter ≥ 75 år og 3.324 patienter med nyreinsufficiens (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

I løbet af studiet var den samlede estimerede gennemsnitlige forskel (standardafvigelse (SD)) i HbA<sub>1c</sub> mellem sitagliptingruppen og placebogruppen 0,29 % (0,01), 95 % CI (-0,32; -0,27); p < 0,001.

Det primære kardiovaskulære endepunkt var sammensat af første forekomst af kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse på grund af ustabil angina. Sekundære kardiovaskulære endepunkter bestod af første forekomst af kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt eller ikke-letal apopleksi samt første forekomst af de enkelte komponenter i det primære sammensatte endepunkt, død uanset årsag og hospitalsindlæggelse på grund af kongestivt hjertesvigt.

Med en median opfølgningstid på 3 år øgede sitagliptin som supplement til standardbehandling ikke risikoen for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (*major adverse cardiovascular events* - MACE) eller hospitalsindlæggelse på grund af hjertesvigt sammenlignet med standardbehandling uden sitagliptin hos patienter med type 2-diabetes (tabel 3).

**Tabel 3: Hyppighed af sammensatte kardiovaskulære endepunkter og vigtige sekundære endepunkter**

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Hazard ratio (95 % CI)	p-værdi <sup>†</sup>
	N (%)	Incidens- rate pr. 100 patientår*	N (%)	Incidens- rate pr. 100 patientår*		
<b>Analyse i <i>Intention to treat</i>-populationen</b>						
<b>Antal patienter</b>	7.332		7.339			
<b>Primært sammensat endepunkt</b> (Kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. ustabil angina)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	< 0,001
<b>Sekundært sammensat endepunkt</b> (Kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	< 0,001
<b>Sekundære endepunkter</b>						
Kardiovaskulær død	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Hazard ratio (95 % CI)	p-værdi <sup>†</sup>
	N (%)	Incidens- rate pr. 100 patientår*	N (%)	Incidens- rate pr. 100 patientår*		
Alle tilfælde af myokardieinfarkt (letale og ikke-letale)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Alle tilfælde af apopleksi (letale og ikke-letale)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Hospitalsindlæggelse pga. ustabil angina	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Død uanset årsag	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

\* Incidensrate pr. 100 patientår er beregnet som  $100 \times$  (samlet antal patienter med  $\geq 1$  hændelse i løbet af en egnet eksponeringsperiode pr. samlet antal patientår med opfølgning).

<sup>†</sup> Baseret på en Cox-model stratificeret ud fra region. For sammensatte endepunkter svarer p-værdierne til en test af noninferioritet, der tilstræber at vise, at *hazard ratio* er mindre end 1,3. For alle andre endepunkter svarer p-værdierne til en test af forskellene i *hazard ratio*.

<sup>‡</sup> Analysen af hospitalsindlæggelser pga. hjertesvigt blev justeret for hjertesvigt i anamnesen ved *baseline*.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder sitagliptin/metforminhydrochlorid i alle undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Sikkerheden og virkningen af tillægsbehandling med sitagliptin hos pædiatriske patienter i alderen 10 til 17 år med type 2-diabetes og utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin med eller uden insulin blev vurderet i to studier i løbet af 54 uger. Tillæg af sitagliptin (administreret som sitagliptin + metformin eller sitagliptin + metformin depottabletter (XR)) blev sammenlignet med tillæg af placebo til metformin eller metformin XR.

Selvom der blev påvist en bedre (superior) reduktion i HbA<sub>1c</sub> for sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR i forhold til metformin ved uge 20 i den poolede analyse af disse to studier, var resultaterne fra de individuelle studier inkonsistente. Derudover blev der ikke observeret en bedre virkning for sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR sammenlignet med metformin ved uge 54. Derfor må sitagliptin/metforminhydrochlorid ikke anvendes til pædiatriske patienter i alderen 10 til 17 år på grund af utilstrækkelig virkning (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Sitagliptin/metformin

Et bioækvivalensstudie med raske forsøgspersoner viste, at sitagliptin/metforminhydrochlorid kombinationstabletter er bioækvivalente med samtidig administration af metforminhydrochlorid og sitagliptinphosphat som individuelle tabletter.

Følgende redegørelser viser de farmakokinetiske egenskaber ved de enkelte aktive substanser i sitagliptin/metforminhydrochlorid.

## Sitagliptin

### *Absorption*

Efter oral administration af en 100 mg dosis til raske forsøgspersoner absorberedes sitagliptin hurtigt. Peak-plasmakoncentrationer (median  $T_{max}$ ) forekom 1-4 timer efter dosering, gennemsnitlig plasma-AUC for sitagliptin var  $8,52 \mu\text{M}\cdot\text{hr}$ ,  $C_{max}$  var 950 nM. Sitagliptins absolutte biotilgængelighed er ca. 87 %. Eftersom samtidig administration af et fedtrigt måltid sammen med sitagliptin ikke havde nogen virkning på farmakokinetikken, kan sitagliptin administreres med eller uden mad.

Sitagliptins plasma-AUC steg proportionalt med dosis. Dosisproportionaliteten blev ikke fastslået for  $C_{max}$  og  $C_{24t}$  ( $C_{max}$  steg mere end dosisproportionalt og  $C_{24t}$  steg mindre end dosisproportionalt).

### *Fordeling*

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen ved *steady state* efter en enkelt intravenøs dosis på 100 mg sitagliptin til raske forsøgspersoner er ca. 198 l. Den fraktion af sitagliptin, som er reversibelt bundet til plasmaproteiner, er lav (38 %).

### *Biotransformation*

Sitagliptin metaboliseres i mindre grad og elimineres primært uændret i urinen. Ca. 79 % af sitagliptin udskilles uændret i urinen.

Efter en [ $^{14}\text{C}$ ] oral sitagliptin-dosis udskiltes ca. 16 % af radioaktiviteten som sitagliptinmetabolitter. Seks metabolitter blev påvist på sporstofniveau og forventes ikke at bidrage til sitagliptins DPP-4-hæmmende aktivitet i plasma. *In vitro*-studier indikerede, at det enzym, der primært er ansvarlig for sitagliptins begrænsede metabolisme, er CYP3A4, med medvirken fra CYP2C8.

*In vitro*-data viste, at sitagliptin ikke er en hæmmer af CYP-isozymerne CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eller 2B6, og det inducerer ikke CYP3A4 og CYP1A2.

### *Elimination*

Efter administration af en oral [ $^{14}\text{C}$ ] sitagliptindosis til raske forsøgspersoner elimineredes ca. 100 % af den administrerede radioaktivitet i fæces (13 %) eller urin (87 %) inden for en uge efter dosering. Den tilsyneladende terminale halveringstid ( $t_{1/2}$ ) efter indgift af en 100 mg oral dosis sitagliptin var ca. 12,4 timer. Sitagliptin akkumuleres kun minimalt efter flere doser. Den renale clearance var ca. 350 ml/min.

Elimination af sitagliptin foregår primært via renal udskillelse og omfatter aktiv tubulær sekretion. Sitagliptin er et substrat for humant organisk aniontransporter-3 (hOAT-3), som kan være involveret i den renale elimination af sitagliptin. Den kliniske relevans af hOAT-3 i sitagliptin-transport er ikke fastslået. Sitagliptin er også et substrat for p-glykoprotein, som også kan være involveret i sitagliptins renale elimination. Ciclosporin, en p-glykoproteinhæmmer, reducerede dog ikke sitagliptins renale clearance. Sitagliptin er ikke et substrat for OCT2, OAT1 eller PEPT1/2 transportere. *In vitro* hæmmede sitagliptin ikke OAT3 ( $IC_{50} = 160 \mu\text{M}$ ) eller p-glykoprotein (op til  $250 \mu\text{M}$ ) medieret transport ved terapeutisk relevante plasmakoncentrationer. I et klinisk studie havde sitagliptin en lille virkning på digoxinkoncentrationerne i plasma, hvilket tyder på, at sitagliptin kan være en svag hæmmer af p-glykoprotein.

### *Patientkarakteristika*

Sitagliptins farmakokinetik var generelt den samme hos raske personer som hos patienter med type 2-diabetes.

### *Nyreinsufficiens*

I et åbent studie med enkeltdosis blev farmakokinetikken for en reduceret dosis sitagliptin (50 mg) vurderet hos patienter med varierende grader af kronisk nyreinsufficiens sammenlignet med normale raske kontrolpersoner. Studiet omfattede patienter med let, moderat og svær nyreinsufficiens samt patienter med ESRD i hæmodialyse. Derudover blev indvirkningen af nyreinsufficiens på sitagliptins

farmakokinetik vurderet hos patienter med type 2-diabetes og let, moderat eller svær nyreinsufficiens (inklusive ESRD) ved hjælp af farmakokinetiske populationsanalyser.

Sammenlignet med normale raske kontrolpersoner steg sitagliptins plasma-AUC med henholdsvis ca. 1,2 gange og 1,6 gange hos patienter med let nyreinsufficiens ( $GFR \geq 60$  til  $< 90$  ml/min) og patienter med moderat nyreinsufficiens ( $GFR \geq 45$  til  $< 60$  ml/min). Dosisjustering er ikke nødvendig hos disse patienter, da stigninger i denne størrelsesorden ikke er klinisk relevante.

Sitagliptins plasma-AUC steg med ca. det dobbelte hos patienter med moderat nyreinsufficiens ( $GFR \geq 30$  til  $< 45$  ml/min) og med ca. det firdobbelte hos patienter med svær nyreinsufficiens ( $GFR < 30$  ml/min), inklusive patienter med ESRD i hæmodialyse. Sitagliptin elimineredes moderat ved hæmodialyse (13,5 % over en 3-4 timers hæmodialysesession med start 4 timer efter dosering).

#### *Leverinsufficiens*

Dosisjustering af sitagliptin er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat leverinsufficiens (Child-Pugh score  $\leq 9$ ). Der er ingen klinisk erfaring fra patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh score  $> 9$ ), men da sitagliptin primært elimineres renalt, forventes svær leverinsufficiens ikke at påvirke sitagliptins farmakokinetik.

#### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af alder. Alder havde ingen klinisk relevant indflydelse på sitagliptins farmakokinetik baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data. Ældre patienter (65-80 år) havde ca. 19 % højere sitagliptinplasmakoncentrationer sammenlignet med yngre patienter.

#### *Pædiatrisk population*

Sitagliptins farmakokinetik (enkeldosis på 50 mg, 100 mg eller 200 mg) blev undersøgt hos pædiatriske patienter (i alderen 10 til 17 år) med type 2-diabetes. I denne population var det dosisjusterede AUC for sitagliptin i plasma ca. 18% lavere sammenlignet med voksne patienter med type 2-diabetes for en dosis på 100 mg. Der er ikke udført studier med sitagliptin hos pædiatriske patienter i alderen  $< 10$  år.

#### *Andre patientkarakteristika*

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af køn, race eller body mass index (BMI). Disse karakteristika havde ingen klinisk relevant virkning på sitagliptins farmakokinetik på basis af en sammensat analyse af fase I farmakokinetiske data og en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data.

### Metformin

#### *Absorption*

Efter en oral dosis metformin nås  $T_{max}$  efter 2,5 timer. Absolut biotilgængelighed for en 500 mg metformintablet er ca. 50-60 % hos raske forsøgspersoner. Efter en oral dosis var den ikke-absorberede fraktion i fæces 20-30 %.

Efter oral administration er absorptionen af metformin mættet og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for metforminabsorption er non-lineær. Ved de normale metformindoser og doseringsregimer nås *steady state* plasmakoncentrationer inden for 24-48 timer og er generelt under 1 µg/ml. I kontrollerede kliniske studier oversteg metformins maksimale plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) ikke 5 µg/ml, selv ved maksimale doser.

Mad mindsker graden af og forsinker i mindre grad absorptionen af metformin. Efter administration af en dosis på 850 mg sås en 40 % lavere plasma peakkoncentration, 25 % fald i AUC og en forlængelse af tiden op til plasma peakkoncentration på 35 minutter. Klinisk relevans af dette fald er ukendt.

### *Fordeling*

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig i erythrocytter. Blodpeak er lavere end plasmapeak og fremkommer på ca. samme tidspunkt. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Gennemsnitligt fordelingsvolumen ( $V_d$ ) lå på 63-276 l.

### *Biotransformation*

Metformin udskilles uændret i urinen. Der er ikke fundet metabolitter hos mennesker.

### *Elimination*

Metformins renale clearance er  $> 400$  ml/min, hvilket tyder på, at metformin elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis ser den terminale halveringstid ud til at være ca. 6,5 timer. Når nyrefunktionen er nedsat, er renal clearance nedsat i forhold til kreatinins, og derfor er halveringstiden for elimination forlænget, hvilket fører til øget plasmakoncentration af metformin.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført dyreforsøg med sitagliptin/metformin.

I 16-ugers studier, hvor hunde blev behandlet med enten metformin alene eller en kombination af sitagliptin og metformin, sås ikke øget toksicitet med kombinationsbehandlingen. No-effect-niveauet i disse studier blev observeret ved eksponeringer over for sitagliptin og metformin, der var henholdsvis ca. 6 og 2,5 gange højere end hos mennesker.

Følgende data er baseret på fund i studier, der er udført med sitagliptin og metformin hver for sig.

### Sitagliptin

Der blev observeret nyre- og levertoksicitet hos gnavere ved systemiske eksponeringsniveauer, der var 58 gange højere end eksponeringsniveauet hos mennesker, mens no-effect-niveauet fandtes ved et niveau, der var 19 gange højere end eksponeringsniveauet hos mennesker. Abnormiteter af fortænderne observeredes hos rotter ved en eksponering, der var 67 gange højere end det kliniske eksponeringsniveau. No-effect-niveauet for dette fund var 58 gange højere på basis af 14-ugers-rottetudiet. Relevansen af dette fund for mennesker er ukendt. Hos hunde er der ved et eksponeringsniveau på over 23 gange den kliniske eksponering observeret forbigående behandlingsrelaterede fysiske tegn. Nogle af disse tyder på neural toksicitet: Vejrtrækning med åben mund, spytafsondring, hvid skummende opkastning, ataksi, skælven, nedsat aktivitet og/eller krum stilling. Histologisk blev der desuden observeret en meget let til let degeneration af skeletmuskulaturen ved doser svarende til en systemisk eksponering, der var ca. 23 gange højere end hos mennesker. No-effect-niveauet for disse fund var til stede ved en eksponering, der var 6 gange højere end den kliniske eksponering.

Non-kliniske studier har ikke vist, at sitagliptin er genotoksisk. Sitagliptin var ikke karcinogent hos mus. Hos rotter var der en øget forekomst af hepatiske adenomer og carcinomer ved en systemisk eksponering, der var 58 gange højere end eksponeringen hos mennesker. Eftersom hepatotoksicitet har vist sig at korrelere med induktion af hepatisk neoplasi hos rotter, var denne øgede forekomst af hepatiske tumorer sandsynligvis sekundær til kronisk hepatisk toksicitet ved denne høje dosis. På grund af den høje sikkerhedsmargin (19 gange på dette no-effect-niveau), anses disse neoplastiske ændringer ikke som relevante for situationen hos mennesker.

Der blev ikke observeret behandlingsrelaterede bivirkninger i fertiliteten hos han- og hunrotter, der blev behandlet med sitagliptin før og under parringsperioden.

Sitagliptin viste ingen bivirkninger i et præ- og postnatalt udviklingsstudie udført med rotter.

Reproduktive toksicitetsstudier viste en let behandlingsrelateret øget forekomst af føtale ribbensdefekter (manglende, hypoplastiske og takkede ribben) hos rotteafkom ved en systemisk

eksponering på mere end 29 gange eksponeringen hos mennesker. Maternel toksicitet sås hos kaniner ved eksponeringsniveauer på mere end 29 gange eksponeringen hos mennesker. På grund af de høje sikkerhedsmargener tyder disse fund ikke på en relevant risiko for reproduktionen hos mennesker. Sitagliptin udskilles i betydelige mængder i modermælken hos diegivende rotter (mælk/plasma-ratio: 4:1).

### Metformin

Non-kliniske data for metformin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktionstoksicitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Silica, kolloid vandfri  
Croscarmellosenatrium  
Natriumlaurylsulfat  
Povidon  
Natriumstearylfumarat

#### Filmovertræk

*Sitagliptin/metforminhydrochloride 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter*

Poly(vinylalkohol)  
Macrogol  
Talcum  
Titandioxid (E171)  
Rød jernoxid (E172)  
Gul jernoxid (E172)

*Sitagliptin/metforminhydrochloride 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter*

Poly(vinylalkohol)  
Macrogol  
Talcum  
Titandioxid (E171)  
Rød jernoxid (E172)  
Sort jernoxid (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

### PVC/PE/PVdC – Alu-blister

Blister indeholdende 14, 56, 98 eller 196 filmovertrukne tabletter og en multipakning indeholdende 196 (2 pakninger med 98) filmovertrukne tabletter.

Enkeldosisblister indeholdende 14 × 1, 56 × 1 eller 60 × 1 filmovertrukne tabletter.

### HDPE-beholdere (polyethylen med høj densitet)

HDPE-beholdere med hvidt, uigennemsigtigt skruelåg med aluminiumsinduktionsforsegling

Beholdere indeholdende 90 eller 196 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/21/1619/001  
EU/1/21/1619/002  
EU/1/21/1619/003  
EU/1/21/1619/004  
EU/1/21/1619/005  
EU/1/21/1619/006  
EU/1/21/1619/007  
EU/1/21/1619/008  
EU/1/21/1619/017  
EU/1/21/1619/018

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/21/1619/009  
EU/1/21/1619/010  
EU/1/21/1619/011  
EU/1/21/1619/012  
EU/1/21/1619/013  
EU/1/21/1619/014  
EU/1/21/1619/015  
EU/1/21/1619/016

EU/1/21/1619/019  
EU/1/21/1619/020

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF  
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. februar 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irland

Medis International as  
Prumyslova 961/16, Bolatice,  
747 23, Den Tjekkiske Republik

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, 2900 Komárom  
Ungarn

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Ydre karton til blistre og beholder**

### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

sitagliptin/metforminhydrochlorid

### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder sitagliptinhydrochloridmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid.

### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

**Blister:**

14 filmovertrukne tabletter

56 filmovertrukne tabletter

196 filmovertrukne tabletter

14 × 1 filmovertrukne tabletter

56 × 1 filmovertrukne tabletter

60 × 1 filmovertrukne tabletter

98 filmovertrukne tabletter

Multipakning indeholdende 196 (2 pakninger med 98) filmovertrukne tabletter

**Beholder:**

90 filmovertrukne tabletter

196 filmovertrukne tabletter

### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1619/001  
EU/1/21/1619/002  
EU/1/21/1619/003  
EU/1/21/1619/004  
EU/1/21/1619/005  
EU/1/21/1619/006  
EU/1/21/1619/017  
EU/1/21/1619/018  
EU/1/21/1619/007  
EU/1/21/1619/008

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Indre karton til blister multipakning 2 pakninger – uden Blue Box

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg fillovertrukne tabletter

sitagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder sitagliptinhydrochloridmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Fillovertrukket tablet

98 fillovertrukne tabletter. Del af multipakning, som ikke kan sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Irland.

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1619/018

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Ikke relevant.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Ikke relevant.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****Beholderens etiket****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

sitagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder sitagliptinhydrochloridmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

90 filmovertrukne tabletter

196 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1619/007  
EU/1/21/1619/008

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER**

**Blister og perforeret enkeltdosisblister**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg tabletter

sitagliptin/metforminhydrochlorid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Ireland Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Ydre karton til blistre og beholder**

### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

sitagliptin/metforminhydrochlorid

### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder sitagliptinhydrochloridmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

**Blister:**

14 filmovertrukne tabletter

56 filmovertrukne tabletter

196 filmovertrukne tabletter

14 × 1 filmovertrukne tabletter

56 × 1 filmovertrukne tabletter

60 × 1 filmovertrukne tabletter

90 filmovertrukne tabletter

Multipakning indeholdende 196 (2 pakninger med 98) filmovertrukne tabletter

**Beholder:**

90 filmovertrukne tabletter

196 filmovertrukne tabletter

### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1619/009  
EU/1/21/1619/010  
EU/1/21/1619/011  
EU/1/21/1619/012  
EU/1/21/1619/013  
EU/1/21/1619/014  
EU/1/21/1619/019  
EU/1/21/1619/020  
EU/1/21/1619/015  
EU/1/21/1619/016

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1.000 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Indre karton til blister multipakning 2 pakninger – uden Blue Box

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

sitagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder sitagliptinhydrochloridmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

98 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, som ikke kan sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Irland.

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1619/020

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Ikke relevant.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Ikke relevant.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****Beholderens etiket****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

sitagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder sitagliptinhydrochloridmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

90 filmovertrukne tabletter

196 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1619/015  
EU/1/21/1619/016

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER**

**Blister og perforeret enkeltdosisblister**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1.000 mg tabletter

sitagliptin/metforminhydrochlorid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Ireland Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter sitagliptin/metforminhydrochlorid

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan
3. Sådan skal du tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan indeholder to slags medicin, sitagliptin og metformin.

- Sitagliptin tilhører en klasse af medicin, som kaldes DPP-4-hæmmere (dipeptidylpeptidase-4-hæmmere).
- Metformin tilhører en klasse af medicin, der kaldes biguanider.

Sammen kontrollerer de blodsukkeret hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus. Dette lægemiddel hjælper med at øge mængden af insulin, der frigives efter et måltid, og nedsætter mængden af sukker, der dannes af kroppen.

Sammen med diæt og motion kan dette lægemiddel hjælpe med at sænke dit blodsukker. Lægemidlet kan bruges alene eller sammen med visse andre lægemidler til behandling af diabetes (insulin, sulfonylurinstof eller glitazoner).

#### Hvad er type 2-diabetes?

Type 2-diabetes er en tilstand, hvor din krop ikke danner nok insulin, samtidig med at det insulin, som din krop danner, ikke virker så godt, som det burde. Din krop kan også danne for meget sukker. Når dette sker, øges sukkerindholdet (glukose) i blodet. Dette kan føre til alvorlige helbredsproblemer som hjertesygdom, nyresygdom, blindhed og amputation.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

##### Tag ikke Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

- hvis du er allergisk over for sitagliptin eller metformin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du har alvorligt nedsat nyrefunktion.
- hvis du har dårligt kontrolleret diabetes, der eksempelvis er ledsaget af alvorlig højt blodsukker (hyperglykæmi), kvalme, opkastning, diarré, hurtigt vægttab, laktacidose (se "Risiko for

laktacidose” nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand, hvor såkaldte ketonstoffer ophobes i blodet, hvilket kan føre til diabetisk prækoma. Symptomerne omfatter mavesmerter, hurtigt og dyb vejrtrækning og søvnighed, og din ånde kan få en usædvanlig frugtagtig lugt.

- hvis du har en alvorlig infektion eller har væskemangel.
- hvis du skal have foretaget røntgenundersøgelse med indgivelse af farvestof. Det vil være nødvendigt at stoppe med Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan på tidspunktet for røntgenundersøgelsen og i 2 dage eller mere som foreskrevet af lægen, afhængigt af hvordan dine nyre fungerer.
- hvis du for nylig har haft et hjerteanfald eller har alvorlige kredsløbsproblemer, herunder shock eller vejrtrækningsbesvær.
- hvis du har leversygdom.
- hvis du drikker meget alkohol (enten hver dag eller kun nogle gange).
- hvis du ammer.

Tag ikke Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, hvis du mener noget af dette passer på dig, og drøft andre former for diabetesbehandling med din læge. Er De i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager dette lægemiddel.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Der er indberettet tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) hos patienter, der får Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan (se punkt 4).

Hvis du får blærer på huden, kan det være et tegn på en hudsygdom kaldet bulløs pemfigoid. Lægen vil måske bede dig om at stoppe med at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan.

### **Risiko for laktacidose**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan kan forårsage en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, som kaldes laktacidose, især hvis dine nyre ikke fungerer korrekt. Risikoen for at udvikle laktacidose er også forhøjet ved dårligt kontrolleret diabetes, alvorlige infektioner, længerevarende faste eller alkoholindtagelse, dehydrering (væskemangel – se yderligere oplysninger nedenfor), leverproblemer og enhver tilstand med nedsat iltforsyning til en legemsdel (såsom akut alvorlig hjertesygdom).

Kontakt lægen for at få yderligere vejledning, hvis noget af ovennævnte gælder for dig.

**Stop med at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan i en kort periode, hvis du har en tilstand, som kan være forbundet med dehydrering** (betydeligt tab af kropsvæsker), såsom alvorlig opkastning, diarré, feber, udsættelse for varme eller indtagelse af mindre væske end normalt. Kontakt lægen for at få yderligere rådgivning.

**Stop med at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan og kontakt omgående læge eller nærmeste hospital, hvis du får et eller flere af nedenstående symptomer på laktacidose**, da denne tilstand kan føre til koma.

Symptomerne på laktacidose omfatter:

- opkastning
- mavesmerter
- muskelkramper
- almen utilpashed med udpræget træthed
- vejrtrækningsbesvær
- nedsat kropstemperatur og langsommere puls

Laktacidose er en alvorlig tilstand, der skal behandles på et hospital.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan:

- Hvis du har eller har haft en sygdom i bugspytkirtlen (f.eks. pankreatitis).

- Hvis du har eller har haft galdesten, alkoholafhængighed eller et meget højt indhold af triglycerider (en fedtstofstype) i blodet. Disse sygdomme kan forøge risikoen for at få pankreatitis (se punkt 4).
- Hvis du har type 1-diabetes. Dette kaldes også insulin-afhængig diabetes.
- Hvis du har eller har haft en allergisk reaktion over for sitagliptin, metformin eller sitagliptin/metforminhydrochlorid (se punkt 4).
- Hvis du tager anden diabetesmedicin, sulfonylurinstof eller insulin, sammen med sitagliptin/metforminhydrochlorid, da du så kan opleve lavt blodsukker (hypoglykæmi). Lægen kan nedsætte din dosis af sulfonylurinstof eller insulin.

Hvis du skal have en større operation, skal du stoppe med at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan under indgrebet og i nogen tid herefter. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, og hvornår du kan genoptage den igen.

Hvis du er i tvivl om noget af ovenstående passer på dig, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan.

Under behandlingen med Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan vil lægen kontrollere din nyrefunktion mindst en gang om året eller hyppigere, hvis du er ældre, eller hvis din nyrefunktion bliver dårligere.

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Det er ikke effektivt hos børn og unge i alderen 10 til 17 år. Det er ukendt, om dette lægemiddel er sikkert og effektivt, når det anvendes hos børn under 10 år.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

Hvis du skal have sprøjtet et kontrastmiddel, som indeholder jod, ind i dit blod, for eksempel i forbindelse med en røntgenundersøgelse eller scanning, skal du stoppe med at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan forud for eller på tidspunktet for injektionen. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, og hvornår du kan genoptage den igen.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler. Du skal eventuelt have kontrolleret dit blodsukker eller din nyrefunktion hyppigere, eller lægen kan ændre din dosis af Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan. Det er især vigtigt, at du nævner følgende:

- Lægemidler (der tages gennem munden, som inhalation eller injektion) som anvendes til behandling af sygdomme, der kan medføre betændelsestilstande, som astma og gigt (kortikosteroider).
- Lægemidler, som øger urinproduktionen (vanddrivende medicin).
- Lægemidler mod smerter og betændelseslignende tilstande (NSAID'er og COX-2-hæmmere, såsom ibuprofen og celecoxib).
- Visse lægemidler, der nedsætter blodtrykket (ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister).
- Særlige lægemidler til behandling af bronkial astma (beta-sympatomimetika).
- Jodholdige kontraststoffer eller lægemidler, der indeholder alkohol.
- Visse typer lægemidler, der anvendes til at behandle maveproblemer, f.eks. cimetidin.
- Ranolazin, et lægemiddel til behandling af brystsmerter (angina pectoris).
- Dolutegravir, et lægemiddel til behandling af hiv-infektion.
- Vandetanib, et lægemiddel til behandling af en særlig type kræft i skjoldbruskkirtlen (medullær thyroideacancer).
- Digoxin (til behandling af uregelmæssig hjerterytmie og andre hjerteproblemer). Det kan være nødvendigt at kontrollere indholdet af digoxin i dit blod, hvis du tager Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan.

### **Brug af Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan sammen med alkohol**

Du skal undgå at indtage store mængder alkohol, mens du er i behandling med Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, da det kan øge risikoen for laktacidose (se punktet ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Du må ikke tage dette lægemiddel under graviditet. Tag ikke dette lægemiddel, hvis du ammer. Se punkt 2, Tag ikke Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at køre bil eller bruge maskiner. Svimmelhed og døsigthed er dog set i forbindelse med sitagliptin, hvilket kan påvirke din evne til at køre bil eller bruge maskiner.

Det kan medføre lavt blodsukker (hypoglykæmi), hvis medicin af typen sulfonylurinstof eller insulin tages sammen med dette lægemiddel. Dette kan påvirke din evne til at køre bil og bruge maskiner, eller hvis du arbejder uden sikkert fodfæste.

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- Tag en tablet:
  - to gange dagligt gennem munden.
  - sammen med et måltid for at undgå at få problemer med maven.
- Det kan være nødvendigt, at lægen øger dosis for at kontrollere du blodsukker.
- Hvis du har nedsat nyrefunktion, vil lægen eventuelt ordinere en lavere dosis.

Du bør fortsætte med den diæt, som blev anbefalet af du læge under behandlingen med dette lægemiddel, og sørge for, at indtagelsen af kulhydrater fordeles jævnt over dagen.

Det er ikke sandsynligt, at dette lægemiddel alene medfører unormalt lavt blodsukker (hypoglykæmi). Når lægemidlet tages sammen med et sulfonylurinstof eller insulin, kan lavt blodsukker forekomme, og din læge vil måske nedsætte dosis af sulfonylurinstof eller insulin.

### **Hvis De har taget for meget Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

Kontakt straks din læge, hvis du har taget mere end den foreskrevne dosis af dette lægemiddel. Tag på hospitalet, hvis du får symptomer på laktacidose, f.eks. hvis du fryser eller føler dig utilpas, får svær kvalme eller opkastning, mavesmerter, uforklarligt vægttab, muskelkramper eller hurtig vejrtrækning (se punktet ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

### **Hvis du har glemt at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

Hvis du glemmer en dosis, så tag den så snart du kommer i tanke om det. Hvis du ikke kommer i tanke om det, før det er tid til næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste dosis som normalt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis af lægemidlet.

### **Hvis du holder op med at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

Fortsæt med at tage dette lægemiddel, så længe din læge ordinerer det, så du fortsat kan få hjælp til at kontrollere dit blodsukker. Du må ikke holde op med at tage lægemidlet uden at tale med lægen først. Hvis du holder op med at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, kan dit blodsukker stige igen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

STOP med at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan og kontakt straks lægen, hvis du får nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

- Svære og vedvarende smerter i maven, som kan stråle ud i ryggen, med eller uden kvalme og opkastning, da det kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis).

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan kan forårsage en meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 behandlede), men meget alvorlig bivirkning, der kaldes laktacidose (se punktet ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Hvis dette sker for dig, skal du **omgående stoppe med at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan og kontakte læge eller nærmeste hospital**, da laktacidose kan føre til koma.

Hvis du får en alvorlig allergisk reaktion (hyppighed ikke kendt), herunder udslæt, nældefeber, blærer på huden/hudafskalning og hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg, som kan medføre vejrtræknings- eller synkebesvær, skal du stoppe med at tage dette lægemiddel og straks kontakte lægen. Lægen vil måske udskrive et lægemiddel til behandling af den allergiske reaktion og et andet lægemiddel mod din diabetes.

Nogle patienter, som tager metformin, har oplevet følgende bivirkninger, efter de er startet med sitagliptin:

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede): Lavt blodsukker, kvalme, øget luftafgang fra tarmen, opkastning.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede): Mavesmerter, diarré, forstoppelse, dødsighed.

Nogle patienter har oplevet diarré, kvalme, øget luftafgang fra tarmen, forstoppelse, mavesmerter eller opkastning, når de er startet med at tage sitagliptin og metformin sammen (hyppighed: almindelig).

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget dette lægemiddel sammen med et sulfonylurinstof, f.eks. glimepirid:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede): Lavt blodsukker.

Almindelig: Forstoppelse.

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget dette lægemiddel sammen med pioglitazon:

Almindelige: Hævede hænder eller ben.

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget dette lægemiddel sammen med insulin:

Meget almindelig: Lavt blodsukker

Ikke almindelige: Tør mund, hovedpine

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger i kliniske studier, når de har taget sitagliptin alene (et af de aktive stoffer i Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan) eller ved anvendelse af

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan eller sitagliptin efter markedsføring alene eller sammen med anden diabetesmedicin:

Almindelige: Lavt blodsukker, hovedpine, øvre luftvejsinfektion, stoppet næse eller snue og ondt i halsen, betændelse i led og de tilgrænsende knogler, smerter i arme eller ben.

Ikke almindelige: Svimmelhed, forstoppelse, kløe.

Sjælden: Nedsat antal blodplader.

Hyppeghed ikke kendt: Nyreproblemer (som kan kræve dialyse), opkastning, ledsmerter, muskelsmerter, rygmerter, interstitiel lungesygdom, bulløs pemfigoid (en type blærer på huden).

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget metformin alene:

Meget almindelige: Kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter og tab af appetit. Disse symptomer kan opstå, når du starter med at tage metformin og forsvinder som regel.

Almindelig: Metalsmag i munden, nedsat eller lavt niveau af B<sub>12</sub>-vitamin i blodet (symptomer kan omfatte ekstrem træthed (fatigue), øm og rød tunge (glossitis), prikkende og stikkende fornemmelse (paræstesi) eller bleg eller gullig hud). Lægen kan sørge for tests til at finde årsagen til dine symptomer, da nogle af disse også kan være forårsaget af diabetes eller være på grund af andre urelaterede helbredsmæssige problemer.

Meget sjældne: Leverbetændelse (hepatitis), nældefeber, rødme af huden (udslæt) eller kløe.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan efter den udløbsdato, der står på blister og karton efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan indeholder:

- Aktive stoffer: sitagliptin og metformin.
  - Hver Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/850 mg filmovertrukket tablet (tablet) indeholder sitagliptinhydrochloridmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrystallinsk cellulose, kolloid vandfri silica, croscarmellosenatrium, natriumlaurilsulfat, povidon, natriumstearylfumarat, polyvinylalkohol, macrogol, talcum, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172) og gul jernoxid (E172). Se punkt 2, "Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan indeholder natrium".

### Udseende og pakningsstørrelser

Tabletten med 50 mg/850 mg er en lyserød, kapselformet, bikonveks tablet med affasede kanter, med "M" præget på den ene side og "SM5" på den anden.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan fås som:

- blisterpakninger indeholdende 14, 56, 98 eller 196 filmovertrukne tabletter
- multipakning indeholdende 196 (2 pakninger med 98) filmovertrukne tabletter
- enkeldosisblisterpakninger indeholdende 14 × 1, 56 × 1 eller 60 × 1 filmovertrukne tabletter
- beholderpakninger indeholdende 90 eller 196 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Irland

#### **Fremstiller(e)**

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irland

Medis International as, Prumyslova 961/16, Bolatice, 747 23, Den Tjekkiske Republik

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, 2900 Komárom, Ungarn

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352, Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Viatrix  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva\***

Viatrix UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Viatrix  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Viatrix Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

#### **Danmark\***

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

#### **Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti\***

Viatriis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**France\***

Viatriis Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatriis Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Viatriis Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland\***

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatriis Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0)2 612 46921

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija\***

Viatriis SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Norge\***

Viatriis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Viatriis Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 00

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatriis d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatriis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland\***

Viatriis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige\***

Viatriis AB  
Tel: +46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter sitagliptin/metforminhydrochlorid

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan
3. Sådan skal du tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan indeholder to slags medicin, sitagliptin og metformin.

- Sitagliptin tilhører en klasse af medicin, som kaldes DPP-4-hæmmere (dipeptidylpeptidase-4-hæmmere).
- Metformin tilhører en klasse af medicin, der kaldes biguanider.

Sammen kontrollerer de blodsukkeret hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus. Dette lægemiddel hjælper med at øge mængden af insulin, der frigives efter et måltid, og nedsætter mængden af sukker, der dannes af kroppen.

Sammen med diæt og motion kan dette lægemiddel hjælpe med at sænke dit blodsukker. Lægemidlet kan bruges alene eller sammen med visse andre lægemidler til behandling af diabetes (insulin, sulfonylurinstof eller glitazoner).

Hvad er type 2-diabetes?

Type 2-diabetes er en tilstand, hvor din krop ikke danner nok insulin, samtidig med at det insulin, som din krop danner, ikke virker så godt, som det burde. Din krop kan også danne for meget sukker. Når dette sker, øges sukkerindholdet (glukose) i blodet. Dette kan føre til alvorlige helbredsproblemer som hjertesygdom, nysesygdom, blindhed og amputation.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

##### Tag ikke Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan

- hvis du er allergisk over for sitagliptin eller metformin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du har alvorligt nedsat nyrefunktion.
- hvis du har dårligt kontrolleret diabetes, der eksempelvis er ledsaget af alvorlig hyperglykæmi (højt blodsukker), kvalme, opkastning, diarré, hurtigt vægttab, laktacidose (se "Risiko for

laktacidose” nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand, hvor såkaldte ketonstoffer ophobes i blodet, hvilket kan føre til diabetisk prækoma. Symptomerne omfatter mavesmerter, hurtig og dyb vejrtrækning og søvnighed, og din ånde kan få en usædvanlig frugtagtig lugt.

- hvis du har en alvorlig infektion eller har væskemangel.
- hvis du skal have foretaget røntgenundersøgelse med indgivelse af farvestof. Det vil være nødvendigt at stoppe med Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan på tidspunktet for røntgenundersøgelsen og i 2 dage eller mere som foreskrevet af lægen, afhængigt af hvordan dine nyrer fungerer.
- hvis du for nylig har haft et hjerteanfald eller har alvorlige kredsløbsproblemer, herunder shock eller vejrtrækningsbesvær.
- hvis du har leversygdom.
- hvis du drikker meget alkohol (enten hver dag eller kun nogle gange).
- hvis du ammer.

Tag ikke Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, hvis du mener noget af dette passer på dig, og drøft andre former for diabetesbehandling med din læge. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekpersonalet eller sygeplejersken, før du tager dette lægemiddel.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Der er indberettet tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) hos patienter, der får Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan (se punkt 4).

Hvis du får blærer på huden, kan det være et tegn på en hudsygdom kaldet bulløs pemfigoid. Lægen vil måske bede dig om at stoppe med at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan.

### **Risiko for laktacidose**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan kan forårsage en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, som kaldes laktacidose, især hvis dine nyrer ikke fungerer korrekt. Risikoen for at udvikle laktacidose er også forhøjet ved dårligt kontrolleret diabetes, alvorlige infektioner, længerevarende faste eller alkoholindtagelse, dehydrering (væskemangel – se yderligere oplysninger nedenfor), leverproblemer og enhver tilstand med nedsat iltforsyning til en legemsdel (såsom akut alvorlig hjertesygdom).

Kontakt lægen for at få yderligere vejledning, hvis noget af ovennævnte gælder for dig.

**Stop med at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan i en kort periode, hvis du har en tilstand, som kan være forbundet med dehydrering** (betydeligt tab af kropsvæsker), såsom alvorlig opkastning, diarré, feber, udsættelse for varme eller indtagelse af mindre væske end normalt. Kontakt lægen for at få yderligere rådgivning.

**Stop med at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan og kontakt omgående læge eller nærmeste hospital, hvis du får et eller flere af nedenstående symptomer på laktacidose**, da denne tilstand kan føre til koma.

Symptomerne på laktacidose omfatter:

- opkastning
- mavesmerter
- muskelkramper
- almen utilpashed med udpræget træthed
- vejrtrækningsbesvær
- nedsat kropstemperatur og langsommere puls

Laktacidose er en alvorlig tilstand, der skal behandles på et hospital.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan:

- Hvis du har eller har haft en sygdom i bugspytkirtlen (f.eks. pankreatitis).
- Hvis du har eller har haft galdesten, alkoholafhængighed eller et meget højt indhold af triglycerider (en fedtstofstype) i blodet. Disse sygdomme kan forøge risikoen for at få pankreatitis (se punkt 4).
- Hvis du har type 1-diabetes. Dette kaldes også insulin-afhængig diabetes.
- Hvis du har eller har haft en allergisk reaktion over for sitagliptin, metformin eller sitagliptin/metforminhydrochlorid (se punkt 4).
- Hvis du tager anden diabetesmedicin, sulfonylurinstof eller insulin, sammen med sitagliptin/metforminhydrochlorid, da du så kan opleve lavt blodsukker (hypoglykæmi). Lægen kan nedsætte din dosis af sulfonylurinstof eller insulin.

Hvis du skal have en større operation, skal du stoppe med at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan under indgrebet og i nogen tid herefter. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, og hvornår du kan genoptage den igen.

Hvis du er i tvivl om noget af ovenstående passer på dig, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan.

Under behandlingen med Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan vil lægen kontrollere din nyrefunktion mindst en gang om året eller hyppigere, hvis du er ældre, eller hvis din nyrefunktion bliver dårligere.

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Det er ikke effektivt hos børn og unge i alderen 10 til 17 år. Det er ukendt, om dette lægemiddel er sikkert og effektivt, når det anvendes hos børn under 10 år.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

Hvis du skal have sprøjtet et kontrastmiddel, som indeholder jod, ind i dit blod, for eksempel i forbindelse med en røntgenundersøgelse eller scanning, skal du stoppe med at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan forud for eller på tidspunktet for injektionen. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, og hvornår du kan genoptage den igen.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler. Du skal eventuelt have kontrolleret dit blodsukker eller din nyrefunktion hyppigere, eller lægen kan ændre din dosis af Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan. Det er især vigtigt, at du nævner følgende:

- Lægemidler (der tages gennem munden, som inhalation eller injektion) som anvendes til behandling af sygdomme, der kan medføre betændelsestilstande, som astma og gigt (kortikosteroider).
- Lægemidler, som øger urinproduktionen (vanddrivende medicin).
- Lægemidler mod smerter og betændelseslignende tilstande (NSAID'er og COX-2-hæmmere, såsom ibuprofen og celecoxib).
- Visse lægemidler, der nedsætter blodtrykket (ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister).
- Særlige lægemidler til behandling af bronkial astma (beta-sympatomimetika).
- Jodholdige kontraststoffer eller lægemidler, der indeholder alkohol.
- Visse typer lægemidler, der anvendes til at behandle maveproblemer, f.eks. cimetidin.
- Ranolazin, et lægemiddel til behandling af bryst smerter (angina pectoris).
- Dolutegravir, et lægemiddel til behandling af hiv-infektion.
- Vandetanib, et lægemiddel til behandling af en særlig type kræft i skjoldbruskkirtlen (medullær thyroideacancer).

- Digoxin (til behandling af uregelmæssig hjerterytme og andre hjerteproblemer). Det kan være nødvendigt at kontrollere indholdet af digoxin i dit blod, hvis du tager Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan.

### **Brug af Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan sammen med alkohol**

Du skal undgå at indtage store mængder alkohol, mens du er i behandling med Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, da det kan øge risikoen for laktacidose (se punktet ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Du må ikke tage dette lægemiddel under graviditet. Du må ikke tage dette lægemiddel, hvis du ammer. Se punkt 2, **Tag ikke Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan.**

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at køre bil eller bruge maskiner. Svimmelhed og døsigthed er dog set i forbindelse med sitagliptin, hvilket kan påvirke din evne til at køre bil eller bruge maskiner.

Det kan medføre lavt blodsukker (hypoglykæmi), hvis medicin af typen sulfonylurinstof eller insulin tages sammen med dette lægemiddel. Dette kan påvirke din evne til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner.

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- Tag en tablet:
  - to gange dagligt gennem munden.
  - sammen med et måltid for at undgå at få problemer med maven.
- Det kan være nødvendigt, at lægen øger dosis for at kontrollere dit blodsukker.
- Hvis du har nedsat nyrefunktion, vil lægen eventuelt ordinere en lavere dosis.

Du bør fortsætte med den diæt, som blev anbefalet af din læge under behandlingen med dette lægemiddel, og sørge for, at indtagelsen af kulhydrater fordeles jævnt over dagen.

Det er ikke sandsynligt, at dette lægemiddel alene medfører unormalt lavt blodsukker (hypoglykæmi). Når lægemidlet tages sammen med et sulfonylurinstof eller insulin, kan lavt blodsukker forekomme, og din læge vil måske nedsætte dosis af sulfonylurinstof eller insulin.

### **Hvis du har taget for meget Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

Kontakt straks din læge, hvis du har taget mere end den foreskrevne dosis af dette lægemiddel. Tag på hospitalet, hvis du får symptomer på laktacidose, f.eks. hvis du fryser eller føler dig utilpas, får svær kvalme eller opkastning, mavesmerter, uforklarligt vægttab, muskelkramper eller hurtig vejrtrækning (se punktet ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

### **Hvis du har glemt at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

Hvis du glemmer en dosis, så tag den så snart du kommer i tanke om det. Hvis du ikke kommer i tanke om det, før det er tid til næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste dosis som normalt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis af lægemidlet.

### **Hvis du holder op med at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan**

Fortsæt med at tage dette lægemiddel, så længe din læge ordinerer det, så du fortsat kan få hjælp til at kontrollere dit blodsukker. Du må ikke holde op med at tage lægemidlet uden at tale med lægen først. Hvis du holder op med at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan, kan dit blodsukker stige igen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

STOP med at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan og kontakt straks lægen, hvis du får nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

- Svære og vedvarende smerter i maven, som kan stråle ud i ryggen, med eller uden kvalme og opkastning, da det kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis).

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan kan forårsage en meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 behandlede), men meget alvorlig bivirkning, der kaldes laktacidose (se punktet ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Hvis dette sker for dig, skal du **omgående stoppe med at tage Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan og kontakte læge eller nærmeste hospital**, da laktacidose kan føre til koma.

Hvis du får en alvorlig allergisk reaktion (hyppighed ikke kendt), herunder udslæt, nældefeber, blærer på huden/hudafskalning og hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg, som kan medføre vejrtræknings- eller synkebesvær, skal du stoppe med at tage dette lægemiddel og straks kontakte lægen. Lægen vil måske udskrive et lægemiddel til behandling af den allergiske reaktion og et andet lægemiddel mod din diabetes.

Nogle patienter, som tager metformin, har oplevet følgende bivirkninger, efter de er startet med sitagliptin:

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede): Lavt blodsukker, kvalme, øget luftafgang fra tarmen, opkastning.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede): Mavesmerter, diarré, forstoppelse, dødsghed.

Nogle patienter har oplevet diarré, kvalme, øget luftafgang fra tarmen, forstoppelse, mavesmerter eller opkastning, når de er startet med at tage sitagliptin og metformin sammen (hyppighed: almindelig).

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget dette lægemiddel sammen med et sulfonylurinstof, f.eks. glimepirid:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede): Lavt blodsukker.

Almindelig: Forstoppelse.

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget dette lægemiddel sammen med pioglitazon:

Almindelig: Hævede hænder eller ben.

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget dette lægemiddel sammen med insulin:

Meget almindelig: Lavt blodsukker  
Ikke almindelige: Tør mund, hovedpine

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger i kliniske studier, når de har taget sitagliptin alene (et af de aktive stoffer i Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan) eller ved anvendelse af Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan eller sitagliptin efter markedsføring alene eller sammen med anden diabetesmedicin:

Almindelige: Lavt blodsukker, hovedpine, øvre luftvejsinfektion, stoppet næse eller snue og ondt i halsen, betændelse i led og de tilgrænsende knogler, smerter i arme eller ben.

Ikke almindelige: Svimmelhed, forstoppelse, kløe.

Sjælden: Nedsat antal blodplader.

Hyppighed ikke kendt: Nyreproblemer (som kan kræve dialyse), opkastning, ledsmerter, muskelsmerter, rygmerter, interstitiel lungesygdom, bulløs pemfigoid (en type blærer på huden).

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget metformin alene:

Meget almindelige: Kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter og tab af appetit. Disse symptomer kan opstå, når du starter med at tage metformin og forsvinder som regel.

Almindelig: Metalsmag i munden, nedsat eller lavt niveau af B<sub>12</sub>-vitamin i blodet (symptomer kan omfatte ekstrem træthed (fatigue), øm og rød tunge (glossitis), prikkende og stikkende fornemmelse (paræstesi) eller bleg eller gullig hud). Lægen kan sørge for tests til at finde årsagen til dine symptomer, da nogle af disse også kan være forårsaget af diabetes eller være på grund af andre urelaterede helbredsmæssige problemer.

Meget sjældne: Leverbetændelse (hepatitis), nældefeber, rødme af huden (udslæt) eller kløe.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan efter den udløbsdato, der står på blister og karton efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan indeholder:**

- Aktive stoffer: sitagliptin og metformin.
  - Hver Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan 50 mg/1.000 mg fillovertrukket tablet (tablet) indeholder sitagliptinhydrochloridmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 00 mg metforminhydrochlorid.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrystallinsk cellulose, kolloid vandfri silica, croscarmellosenatrium, natriumlaurilsulfat, povidon, natriumstearyl fumarat, polyvinylalkohol, macrogol, talcum, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172) og sort jernoxid (E172). Se punkt 2, "Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan indeholder natrium".

### Udseende og pakningsstørrelser

Tabletten med 50 mg/1000 mg er en ferskenfarvet til brun, kapselformet, bikonveks tablet med affasede kanter, med "M" præget på den ene side og "SM7" på den anden.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan fås som:

- blisterpakninger indeholdende 14, 56, 98 eller 196 filmovertrukne tabletter
- multipakning indeholdende 196 (2 pakninger med 98) filmovertrukne tabletter
- enkeldosisblisterpakninger indeholdende 14 × 1, 56 × 1 eller 60 × 1 filmovertrukne tabletter
- beholderpakninger indeholdende 90 eller 196 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Irland

### Fremstiller(e)

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irland

Medis International as, Prumyslova 961/16, Bolatice, 747 23, Den Tjekkiske Republik

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, 2900 Komárom, Ungarn

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352, Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### België/Belgique/Belgien

Viatrix  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### Lietuva\*

Viatrix UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### България

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

#### Luxembourg/Luxemburg

Viatrix  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

#### Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

#### Danmark\*

Viatrix ApS  
Tlf.: +45 28 11 69 32

#### Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

#### Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

#### Nederland

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti\***

Viatriis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**France\***

Viatriis Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatriis Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Viatriis Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland\***

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatriis Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0)2 612 46921

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija\***

Viatriis SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Norge\***

Viatriis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Viatriis Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 00

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatriis d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatriis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland\***

Viatriis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige\***

Viatriis AB  
Tel: +46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om Sitagliptin/Metformin hydrochloride Mylan på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.