

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab sitagliptiinvesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile, ja 850 mg metformiivesinikkloriidile.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab sitagliptiinvesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile, ja 1000 mg metformiivesinikkloriidile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosa, kapslikujuline, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „SM2“ ja teine külg on sile. Mõõtmed: 20x10 mm.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane, kapslikujuline, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „SM3“ ja teine külg on sile. Mõõtmed: 21x10 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

2. tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidele:

- lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele parema glükeemilise kontrolli saavutamiseks patsientidel, kellel ei ole metformiini monoteeraapia maksimaalse talutava annusega saavutatud glükoosisisalduse piisavat vähenemist või kes saavad juba ravi sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooniga.
- kombinatsioonis sulfonüüluureaga (st kombineeritud kolmikravi) lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele, kui maksimaalses talutavas annuses metformiini ja sulfonüüluureaga ei ole saavutatud glükoosisisalduse piisavat vähenemist.
- kolmikravina kombinatsioonis peroksisomaalse proliferaator-aktiveeritud retseptor gamma (PPAR γ) agonistiga (st tiasolidiindiooniga) lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele, kui maksimaalses talutavas annuses metformiini ja PPAR γ agonistiga ei ole saavutatud glükoosisisalduse piisavat vähenemist.
- ka täiendava ravimina lisaks insuliinile (st kombineeritud kolmikravi) koos dieedi ja füüsilise koormusega parema glükeemilise kontrolli saavutamiseks patsientidel, kellel ainult stabiilses annuses insuliini ja metformiini ei ole saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi annus tuleb määrata individuaalselt vastavalt kasutatavale raviskeemile, efektiivsusele ja taluvusele, mitte ületades sitagliptiini maksimaalset soovitatavat ööpäevast annust 100 mg.

Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid (GFR \geq 90 ml/min)

Patsiendid, kellel ei ole metformiini monoterapiaga maksimaalse talutava annusega saavutatud glükoosisalduse piisavat vähenemist

Patsientidel, kellel ei ole metformiini monoterapiaga saavutatud glükoosisalduse piisavat vähenemist, peab tavaline algannus sisaldama 50 mg sitagliptiini kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 100 mg) pluss juba kasutatavat metformiini annust.

Patsiendid, kes viiakse üle sitagliptiini ja metformiini koosmanustamiselt eraldi preparaatidena

Patsientidel, kes viiakse üle sitagliptiini ja metformiini koosmanustamiselt eraldi preparaatidena, peab sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidiga ravi alustama juba kasutatava sitagliptiini ja metformiini annusega.

Patsiendid, kellel ei ole kombineeritud kaksikraviga, mis sisaldab maksimaalses talutavas annuses metformiini ja sulfonüüluureat, saavutatud glükoosisalduse piisavat vähenemist

Annus peab sisaldama sitagliptiini annuses 50 mg kaks korda päevas (ööpäevane koguanus 100 mg) ja metformiini annuses, mis on sarnane juba kasutatava annusega. Kui sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluureaga, võib vajalik olla sulfonüüluurea väiksema annuse kasutamine, vähendamaks hüpoglükeemia riski (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kellel ei ole kombineeritud kaksikraviga, mis sisaldab maksimaalses talutavas annuses metformiini ja PPAR γ agonisti, saavutatud glükoosisalduse piisavat vähenemist

Annus peab sisaldama sitagliptiini annuses 50 mg kaks korda päevas (ööpäevane koguanus 100 mg) ja metformiini annuses, mis on sarnane juba kasutatava annusega.

Patsiendid, kellel ei ole kombineeritud kaksikraviga, mis sisaldab insuliini ja maksimaalses talutavas annuses metformiini, saavutatud glükoosisalduse piisavat vähenemist

Annus peab sisaldama sitagliptiini annuses 50 mg kaks korda päevas (ööpäevane koguanus 100 mg) ja metformiini annuses, mis on sarnane juba kasutatava annusega. Kui sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi kasutatakse kombinatsioonis insuliiniga, võib vajalik olla insuliini väiksema annuse kasutamine, vähendamaks hüpoglükeemia riski (vt lõik 4.4).

Metformiini erinevate annuste kasutamiseks on saadaval sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi tugevused, mis sisaldavad 50 mg sitagliptiini ja 850 mg või 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Kõik patsiendid peavad jätkama soovitatud dieeti, kus süsivesikute tarbimine on ühtlaselt päeva peale jaotatud.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus [GFR] \geq 60 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) ja edaspidi vähemalt üks kord aastas. Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk neerukahjustuse progresseerumiseks, samuti eakatel, tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu järel.

Metformiini maksimaalne ööpäevane annus tuleb eelistatult jagada 2...3 annuseks. Patsientidel, kelle GFR on alla 60 ml/min, tuleb enne ravi alustamist metformiiniga üle vaadata riskitegurid, mis võivad suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4).

Kui puudub sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi sobiv tugevus, tuleb fikseeritud annuse kombinatsioonravimi asemel kasutada eraldi toimeaineid.

GFR ml/min	Metformiin	Sitagliptiin
60...89	Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg. Halveneva neerufunktsiooni korral võib kaaluda annuse vähendamist.	Maksimaalne ööpäevane annus on 100 mg.
45...59	Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Maksimaalne ööpäevane annus on 100 mg.
30...44	Maksimaalne ööpäevane annus on 1000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Maksimaalne ööpäevane annus on 50 mg.
< 30	Metformiin on vastunäidustatud.	Maksimaalne ööpäevane annus on 25 mg.

Maksakahjustus

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Eakad

Kuna metformiin ja sitagliptiin erituvad neerude kaudu, peab vanematel patsientidel sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi kasutama ettevaatusega. Vajalik on neerufunktsiooni jälgimine, mis aitab ennetada metformiiniga seotud laktatsidoosi teket, eriti eakatel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Sitagliptiin/Metformin hydrochloride Accord'i ei tohi kasutada 10...17-aastastel lastel ja noorukitel ebapiisava efektiivsuse tõttu. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2. Alla 10-aastastel lastel ei ole Sitagliptiin/Metformin hydrochloride Accord'i kasutamist uuritud.

Manustamisviis

Suukaudne.

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi manustatakse kaks korda ööpäevas koos toiduga, et vähendada metformiiniga seotud seedetrakti kõrvaltoimete esinemist.

4.3 Vastunäidustused

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriid on vastunäidustatud järgmiste seisundite korral:

- ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes (vt lõigud 4.4 ja 4.8);
- igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos);
- diabeetiline prekooma;
- raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min) (vt lõik 4.4);
- ägedad haigusseisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, näiteks:
 - dehüdratsioon,
 - raske infektsioon,
 - šokk,
 - joodi sisaldavate kontrastainete intravaskulaarne manustamine (vt lõik 4.4);
- äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada kudede hüpoksiat, näiteks:
 - südame- või hingamispuudulikkus,
 - hiljuti põetud müokardiinfarkt,
 - šokk;
- maksakahjustus;
- äge alkoholimürgistus, alcoholism;
- imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi ei tohi kasutada 1. tüüpi diabeediga patsientidel ja ei tohi kasutada diabeetilise ketoatsidoosi raviks.

Äge pankreatiit

DPP-4 inhibiitorite kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkeriskiga. Patsiente tuleb teavitada ägedale pankreatiidile iseloomulikust sümptomist, milleks on püsiv tugev kõhuvalu. Pankreatiidi taandumist on täheldatud pärast sitagliptiini ärajätmist (toetava raviga või ilma), kuid väga harva on kirjeldatud nekrotiseeriva või hemorraagilise pankreatiidi juhtudest ja/või surma teket. Pankreatiidi kahtluse korral tuleb lõpetada sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi ja teiste seda potentsiaalselt põhjustada võivate ravimpreparaatide kasutamine; ägeda pankreatiidi kinnitatud diagnoosi korral ei tohi sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi kasutamist jätkata. Pankreatiiti põdenud patsientide korral tuleb olla ettevaatlik.

Laktatsidoos

Laktatsidoos on harv, kuid tõsine ainevahetuslik tüsistus, mis võib kõige sagedamini ilmneda neerufunktsiooni ägeda halvenemise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerufunktsiooni ägedal halvenemisel metformiin kuhjub ja suureneb laktatsidoosi tekkerisk.

Dehüdratsiooni korral (raske kõhulahtisus või oksendamine, palavik või vähenenud vedeliku tarbimine) tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada ja soovitatav on pidada nõu arstiga.

Metformiiniga ravi saavatel patsientidel tuleb ravi neerufunktsiooni tugevalt mõjutavate ravimitega (nt antihüpertensiivsed ravimid, diureetikumid ja MSPVA-d) alustada ettevaatusega. Teisteks riskiteguriteks, mis võivad põhjustada laktatsidoosi teket, on liigne alkoholi tarbimine, maksapuudulikkus, ebapiisavalt kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline paastumine ja mis tahes hüpooksiaga seotud haigusseisundid, samuti teiste laktatsidoosi tekitada võivate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiente/hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi tekkeriskist. Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite kahtluse korral peab patsient metformiini võtmise katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole. Diagnostilise tähendusega laboratoorsed leiud on vere pH vähenemine (< 7,35), plasma laktaadisalduse suurenemine (> 5 mmol/l), anioonide vahe ja laktaadi/püruvaadi suhte suurenemine.

Neerufunktsioon

Enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR), vt lõik 4.2. Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriid on vastunäidustatud patsientidele, kelle GFR on alla 30 ml/min ning ravi tuleb ajutiselt katkestada neerufunktsiooni mõjutavate seisundite tekkimisel (vt lõik 4.3).

Hüpoplükeemia

Patsientidel, kes saavad sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga, võib olla oht hüpoplükeemia tekkeks. Seetõttu võib vajalikuks osutuda sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamine.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Sitagliptiiniga ravitud patsientidel on ravimi turuletulekujärgselt kirjeldatud tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone. Nendeks on anafülaksia, angioödem ja eksfoliatiivsed nahakahjustused, sh Stevensi-Johnsoni sündroom. Need reaktsioonid ilmnesid esimese kolme kuu jooksul pärast sitagliptiinravi alustamist, mõningatel juhtudel esimese annuse manustamise järgselt. Kui kahtlustatakse ülitundlikkusreaktsiooni, tuleb ravi sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidiga lõpetada, hinnata muid võimalikke ülitundlikkusreaktsiooni põhjuseid ja alustada muud sobivat diabeediravi (vt lõik 4.8).

Bulloosne pemfigoid

Turuletulekujärgselt on teatatud bulloosset pemfigoidist patsientidel, kes võtsid DPP-4 inhibiitoreid, sh sitagliptiini. Kui kahtlustatakse bulloosset pemfigoidi, tuleb ravi sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidiga lõpetada.

Kirurgia

Ravi sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidiga peab katkestama, kui operatsiooniks kasutatakse üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiat.

Ravi võib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või toidu suukaudse manustamisega taasalustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

Joodi sisaldava kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastaine intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastaine poolt indutseeritud nefropaatia tekkeni, mille tulemusel metformiini kuhjub ja seega suureneb laktatsidoosi risk. Selliste uuringute puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Eelnevalt ravile allunud 2. tüüpi diabeediga patsientide kliinilise seisundi muutus

Eelnevalt hästi sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi ravile allunud 2. tüüpi diabeediga patsienti, kellel tekivad laboratoorsete leidude kõrvalekalded või kliiniliselt väljendunud haigus (eriti ebamäärane ja halvasti piiritletud haigus), tuleb kohe uurida ketoatsidoosi või laktatsidoosi tunnuste suhtes. See peab hõlmama seerumi elektrolüütide ja ketokehade, vere glükoosisisalduse ning vajadusel vere pH, laktaadi-, püruvaadi- ja metformiinisalduse määramist. Kui tekib atsidoosi ükskõik kumb vorm, tuleb ravi otsekohe lõpetada ning alustada muud sobivat ravi.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Sitagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) ja metformiini (1000 mg kaks korda ööpäevas) korduvate annuste koosmanustamisel ei muutunud oluliselt sitagliptiini ega metformiini farmakokineetika 2. tüüpi diabeediga patsientidel.

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidiga ei ole farmakokineetilisi ravimite koostoimeuuringuid läbi viidud; samas on sellised uuringud läbi viidud toimeainetega sitagliptiin ja metformiin.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Alkohol

Alkoholimürgistus on seotud laktatsidoosi suurenenud riskiga, eriti paastumise, alatoitumise või maksakahjustuse korral.

Jodeeritud kontrastained

Röntgenuurungute puhul tuleb sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.3 ja 4.4.

Kombinatsioonid, mis nõuavad ettevaatust

Mõned ravimid võivad avaldada neerufunktsioonile mittesoovitavat toimet ning seega suurendada laktatsidoosi riski, nt MSPVA-d, sh selektiivsed tsüklooksügenaas (COX) II inhibiitorid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eriti lingudiureetikumid. Kasutades neid ravimeid kombinatsioonis metformiiniga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

Samaaegne kasutamine ravimitega, mis häirivad metformiini renaalses eritumises osalevaid ühiseid tubulaartransportsüsteeme (nt orgaanilise katioontransporter 2 [OCT2] / hulgiravimi- ja toksiinide väljavoolu [*multidrug and toxin extrusion*, MATE] inhibiitorid, nagu ranolasiin, vandetaniib, dolutegraviir ja tsimetidiin), võib suurendada süsteemset ekspositsiooni metformiinile ja võib suurendada laktatsidoosi riski. Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta kasu ja riske. Selliste ravimpreparaatide koosmanustamisel tuleb kaaluda glükeemilise kontrolli hoolikat jälgimist, annuste kohandamist soovitatavates piirides ning diabeediravi muutmist.

Glükokortikosteroidid (nii süsteemsed kui lokaalsed), beeta-2-adrenomimeetikumid ja diureetikumid omavad nn sisemist hüperglükeemilist aktiivsust. Patsienti tuleb sellest teavitada, samuti tuleb sagedamini kontrollida veresuhkru taset, eriti nende preparaatidega ravi alustades. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga ja pärast selle ärajätmist korrigeerida diabeediravimi annust.

AKE inhibiitorite toimel võib langeda veresuhkru tase. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga ja pärast selle ärajätmist korrigeerida diabeediravimi annust.

Teiste ravimite toime sitagliptiinile

Allpool kirjeldatud *in vitro* ja kliinilised andmed lubavad arvata, et teiste ravimite samaaegsel manustamisel on risk kliiniliselt oluliste koostoimete tekkeks väike.

In vitro uuringud on näidanud, et sitagliptiini piiratud metabolismi eest vastutav põhiline ensüüm on CYP3A4, mida toetab CYP2C8. Normaalse neerufunktsiooniga patsientide puhul on metabolismil (sh CYP3A4 kaudu toimival) vaid vähene roll sitagliptiini kliirensis. Metabolismil võib olla märkimisväärselt suurem roll sitagliptiini eliminatsioonis raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaiguse korral. Sellel põhjusel on võimalik, et tugevad CYP3A4 inhibiitorid (nt ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir, klaritromütsiin) võivad raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel muuta sitagliptiini farmakokineetikat. Tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite toimet neerukahjustuse korral ei ole kliinilises uuringus hinnatud.

In vitro transpordi uuringud näitasid, et sitagliptiin on p-glükoproteiini ja orgaanilise anioon-transportersüsteemi-3 (*organic anion transporter*, OAT3) substraat. OAT3 poolt vahendatud sitagliptiini transporti inhibeeris *in vitro* probenetsiid, kuigi kliiniliselt oluliste koostoimete ohtu peetakse väikeseks. OAT3 inhibiitorite samaaegset manustamist ei ole *in vivo* hinnatud.

Tsüklosporiin: Viidi läbi uuring, et hinnata tugeva p-glükoproteiini inhibiitori tsüklosporiini toimet sitagliptiini farmakokineetikale. Sitagliptiini ühekordse 100 mg suukaudse annuse manustamisel koos tsüklosporiini ühekordse 600 mg suukaudse annusega suurenesid sitagliptiini AUC ja C_{max} vastavalt ligikaudu 29% ja 68%. Neid sitagliptiini farmakokineetika muutusi ei loetud kliiniliselt olulisteks. Sitagliptiini renaalne kliirens märkimisväärselt ei muutunud. Seetõttu ei ole oodata märkimisväärsed koostoimeid teiste p-glükoproteiini inhibiitoritega.

Sitagliptiini toime teistele ravimitele

Digoksiin: Sitagliptiinil oli vähene toime digoksiini plasmakontsentratsioonile. Pärast 0,25 mg digoksiini manustamist koos 100 mg sitagliptiiniga ööpäevas 10 päeva vältel, suurenes digoksiini plasma AUC keskmiselt 11% ja plasma C_{max} keskmiselt 18%. Digoksiini annuse kohandamist ei soovitata. Kuid sitagliptiini ja digoksiini samaaegsel manustamisel tuleb neid näitajaid jälgida patsientidel, kellel on risk digoksiinimürgistuse tekkeks.

In vitro andmed näitavad, et sitagliptiin ei inhibeeri ega indutseeri CYP450 isoensüüme. Kliinilistes uuringutes ei muutnud sitagliptiin märkimisväärselt metformiini, gliburiidi, simvastatiini, rosiglitasoni, varfariini ega suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikat, mis tõestab *in vivo* vähest tõenäosust koostoimete tekkeks CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 ja orgaanilise kation-transportersüsteemi (*organic cationic transporter*, OCT) substraatidega. Sitagliptiin võib olla p-glükoproteiini nõrk inhibiitor *in vivo*.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Sitagliptiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele sitagliptiini suurte annuste kasutamisel (vt lõik 5.3).

Piiratud koguses andmed näitavad, et metformiini kasutamine rasedatel ei ole seotud kaasasündinud väärarengute suurenenud riskiga. Loomkatsed metformiiniga ei näita kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt ka lõik 5.3).

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i ei tohi raseduse ajal kasutada. Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb ravi lõpetada ning patsient üle viia insuliinravile niipea kui võimalik.

Imetamine

Selle ravimi koostisse kuuluvate kombineeritud toimeainetega ei ole lakteerivatel loomadel uuringuid teostatud. Toimeainetega eraldi läbiviidud uuringutes eritusid nii sitagliptiin kui metformiin lakteerivate rottide piima. Metformiin eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Ei ole teada, kas sitagliptiin eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei tohi Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i imetamise ajal kasutada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Loomkatsete andmed ei ole näidanud sitagliptiini toimet isas- ja emasloomade fertiilsusele. Andmed inimestel puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Sellele vaatamata tuleb autot juhtides või masinaid käsitsedes arvestada, et sitagliptiini kasutamisel võib esineda pearinglust ja somnolentsust.

Lisaks tuleb patsiente hoiatada hüpoglükeemia tekkeriski eest, kui sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi tablettidega ei ole kliinilisi raviuuringuid läbi viidud, kuid samas on demonstreeritud sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi bioekvivalentsust samaaegselt manustatud sitagliptiini ja metformiiniga (vt lõik 5.2). Teatatud on tõsistest kõrvaltoimetest, sh

kõhunäärme põletikust ja ülitundlikkusreaktsioonidest. Hüpoglükeemiast on teatatud kombinatsioonis sulfonüüluureaga (13,8%) ja insuliiniga (10,9%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Sitagliptiin ja metformin

Kõrvaltoimed on toodud allpool MedDRA eelistatud termineid kasutades organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi (tabel 1). Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1: Ainult sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooniga platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus

Kõrvaltoime	Kõrvaltoime esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	
trombotsütopeenia	Harv
Immuunsüsteemi häired	
ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid*†	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	
hüpoglükeemia†	Sage
Närvisüsteemi häired	
somnolentsus	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
interstitsiaalne kopsuhaigus*	Teadmata
Seedetrakti häired	
kõhulahtisus	Aeg-ajalt
iiveldus	Sage
kõhupuhitus	Sage
kõhukinnisus	Aeg-ajalt
ülakõhuvalu	Aeg-ajalt
oksendamine	Sage
äge pankreatiit*,†,‡	Teadmata
surmaga lõppev ja mitte surmaga lõppev hemorraagiline ja nekrootiline pankreatiit*,†	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
kihelus*	Aeg-ajalt
angiödeem*,†	Teadmata
lööve*,†	Teadmata
urtikaaria*,†	Teadmata
kutaanne vaskuliit*,†	Teadmata
eksfoliatiivsed nahareaktsioonid, sh Stevensi- Johnsoni sündroom*,†	Teadmata
põieendpempfigoid*	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	

artralgia*	Teadmata
müalgia*	Teadmata
valu jäsemes*	Teadmata
seljavalu*	Teadmata
artropaatia*	Teadmata
Neerude ja kuseteede häired	
neerufunktsiooni häire*	Teadmata
äge neerupuudulikkus*	Teadmata

* Kõrvaltoimeid täheldati turuletulekujärgse jälgimise käigus.

† Vt lõik 4.4.

‡ Vt allpool *Kardiovaskulaarse ohutuse uuring TECOS*.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mõningaid kõrvaltoimeid täheldati sagedamini uuringutes, kus sitagliptiini ja metformiini kasutati kombinatsioonis teiste diabeediravimitega kui uuringutes, kus kasutati ainult sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooni. Nendeks kõrvaltoimeteks olid hüpoglükeemia (esinemissagedus väga sage koos sulfonüüluurea või insuliiniga), kõhukinnisus (sage koos sulfonüüluureaga), perifeerne ödeem (sage koos pioglitasoniga) ning peavalu ja suukuivus (aeg-ajalt koos insuliiniga).

Sitagliptiin

Monoteraapia uuringutes, kus 100 mg sitagliptiini üks kord päevas võrreldi platseeboga, on kõrvaltoimetena kirjeldatud peavalu, hüpoglükeemiat, kõhukinnisust ja pearinglust.

Nende patsientide seas (vähemalt 5%) olid kõrvaltoimeteks ülemiste hingamisteede infektsioon ja nasofarüngiit, kirjeldatud sõltumata põhjuslikust seosest ravimiga. Lisaks teatati aeg-ajalt (esinemissagedus oli > 0,5% suurem sitagliptiini kasutajate seas kui kontrollgrupis) osteoartriidist ja valust kätes, jalgades.

Metformiin

Metformiini kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kasutamise käigus teatati väga sageli seedetrakti sümptomitest. Seedetrakti sümptomid, nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja isutus, tekivad kõige sagedamini ravi alguses ning taanduvad enamikul juhtudel spontaanselt. Lisaks on metformiiniga seotud kõrvaltoimed metallimaitse suus (sage), laktatsidoos, maksafunktsiooni häired, hepatiit, urtikaaria, erüteem ja sügelus (väga harv). Pikaajalist metformiinravi on seostatud B12-vitamiini vähenenud imendumisega, mis võib väga harva põhjustada kliiniliselt olulist B12-vitamiini vaegust (näiteks megaloblastiline aneemia). Esinemissageduse kateegooriad põhinevad metformiini Euroopa Liidus kehtival ravimi omaduste kokkuvõttel.

Lapsed

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi kliinilistes uuringutes 2. tüüpi suhkurtõvega 10...17-aastastel lastel oli kõrvaltoimete profiil üldiselt võrreldav täiskasvanutel täheldatuga. Lastel seostati sitagliptiini suurenenud hüpoglükeemia riskiga, sõltumata sellest, kas baasravisse kuulus insuliin või mitte.

Kardiovaskulaarse ohutuse uuring TECOS

Sitagliptiini kardiovaskulaarse ohutuse hindamise uuring (*TECOS, Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) hõlmas 7332 patsienti, kes said raviks sitagliptiini 100 mg ööpäevas (või 50 mg ööpäevas, kui ravieelne eGFR oli ≥ 30 ja < 50 ml/min/1,73 m²) ja 7339 platseeboravi patsienti ravikavatsuslikust populatsioonist. Mõlemal juhul lisati see ravi HbA1c ja kardiovaskulaarsete (KV) riskitegurite kohalikele standarditele suunatud tavaravile. Tõsiste kõrvaltoimete üldine esinemus oli sitagliptiiniga ravitud patsientidel sarnane platseebot saanutega.

Ravikavatsusliku populatsiooni eelnevalt insuliini ja/või sulfonüüluurea preparaate kasutavate patsientide seas oli raske hüpoglükeemia esinemus sitagliptiini ja platseeboravi patsientidel vastavalt

2,7% ja 2,5%; patsientide seas, kes eelnevalt insuliini ja/või sulfonüüluurea preparaate ei kasutanud, oli raske hüpoglükeemia esinemus sitagliptiini ja platseeboravi patsientidel vastavalt 1,0% ja 0,7%. Kinnitatud diagnoosiga pankreatiidijuhtude esinemus oli sitagliptiini ja platseeboravi patsientidel vastavalt 0,3% ja 0,2%.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervete isikutega läbiviidud kontrolliga kliinilistes uuringutes manustati kuni 800 mg sitagliptiini üksikannuseid. Ühes uuringus täheldati sitagliptiini 800 mg annuse kasutamisel QTc minimaalset pikenedamist, mida ei loeta kliiniliselt oluliseks. Üle 800 mg annuste manustamise kogemus kliinilistes uuringutes puudub. Korduvate annuste manustamise I faasi uuringutes ei täheldatud annusega seotud kliinilisi kõrvaltoimeid sitagliptiini manustamisel annuses kuni 600 mg ööpäevas kuni 10 päeva jooksul ja annuses 400 mg ööpäevas kuni 28 päeva jooksul.

Metformiini suur üleannustamine (või kui esineb kaasuv laktatsidoosi risk) võib viia laktatsidoosi tekkeni, mis on erakorraline seisund ja vajab haiglaravi. Kõige efektiivsem meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks on hemodialüüs.

Kliinilistes uuringutes eemaldati 3...4-tunnise dialüüsi käigus ligikaudu 13,5% annusest. Kliinilise vajaduse korral võib kaaluda pikaajalist hemodialüüsi. Ei ole teada, kas sitagliptiin on eemaldatav peritoneaaldialüüsi teel.

Üleannustamise korral tuleks rakendada tavalisi toetavaid meetmeid, nt imendumata ravimi eemaldamine seedetraktist, kliiniline jälgimine (sh elektrokardiogramm) ja vajadusel toetava ravi alustamine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vere glükoosisisaldust vähendavad ained, suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD07

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord ühendab endas kaks diabeedivastast ravimit, millel on teineteist täiendavad toimemehhanismid, et parandada glükeemilist kontrolli 2. tüüpi diabeediga patsientidel. Nendeks on dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitor sitagliptiin ja biguaanidide rühma kuuluv metformiinvesinikkloriid.

Sitagliptiin

Toimemehhanism

Sitagliptiin on suukaudselt aktiivne, tugevatoimeline ja väga selektiivne dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitor 2. tüüpi diabeedi raviks. DPP-4 inhibiitorid on ravimite rühm, mis suurendavad inkretiinhormoonide sisaldust. Inhibeerides ensüümi DPP-4, suureneb sitagliptiini toimele kahe teadaoleva aktiivse inkretiinhormooni, glükagoonitaolise peptiid-1 (GLP-1) ja glükoos-sõltuva insulinootroopse polüpeptiidi (GIP) sisaldus. Inkretiinid on osa endogeensetest süsteemidest, mis osaleb glükoosi homöostaasi füsioloogilises regulatsioonis. Kui vere glükoosisisaldus on normaalne või kõrge, suurendavad GLP-1 ja GIP insuliini sünteesi ja vabanemist pankrease beetarakkudest. Lisaks vähendab GLP-1 glükagooni sekretsiooni pankrease alfarakkudest, mis viib glükoosi vähenenud tootmiseni maksas. Kui vere glükoosisisaldus on madal, ei toimu insuliini vabanemise

stimulatsiooni ja glükagooni sekretsiooni pärssimist. Sitagliptiin on tugev ja väga selektiivne ensüümi DPP-4 inhibiitor ning ei inhibeeri terapeutilistes kontsentratsioonides väga sarnaseid ensüüme DPP-8 ja DPP-9. Sitagliptiinil on erinev keemiline struktuur ja farmakoloogiline toime kui GLP-1 analoogidel, insuliinil, sulfonüüluurea derivaatidel või meglitiniididel, biguaanididel, peroksisomaalse proliferatsioon-aktiveeritud retseptor gamma (PPAR γ) agonistidel, alfa-glükosidaasi inhibiitoritel ja amüliini analoogidel.

Kahepäevases uuringus tervete isikutega suurenes ainult sitagliptiini toimele aktiivse GLP-1 kontsentratsioon, samal ajal kui ainult metformiini toimele suurenes sarnasel määral nii aktiivse kui ka kogu GLP-1 kontsentratsioon. Sitagliptiini ja metformiini koosmanustamisel oli aditiivne toime aktiivse GLP-1 kontsentratsioonile. Aktiivse GIP kontsentratsioon suurenes sitagliptiini, kuid mitte metformiini toimele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Üldiselt viis sitagliptiin parema glükeemilise kontrolli saavutamiseni, kui seda kasutati monoterapiiana või kombinatsioonravis 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidel.

Kliinilistes uuringutes viis sitagliptiini monoterapiia parema glükeemilise kontrolli saavutamiseni koos hemoglobiin A1c (HbA1c) ning tühja kõhuga ja einejärgse glükoosisalduse olulise vähenemisega. Tühja kõhuga plasma glükoosisalduse (FPG) vähenemist täheldati 3 nädala möödudes, mis oli esimene FPG mõõtmise ajamoment. Sitagliptiiniga ravi saanud patsientidel oli hüpoglükeemia esinemissagedus sarnane platseeboga. Sitagliptiiniga ravi ei suurendanud kehakaalu võrreldes algväärtusega. Täheldati beetarakkude funktsiooni surrogaatmarkerite (sh HOMA- β , *Homeostasis Model Assessment*- β), proinsuliini ja insuliini suhte ning beetarakkude standardeine tolerantsustestile reageerimise näitajate paranemist.

Sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooni uuringud

24-nädalases platseebokontrollitud kliinilises uuringus, kus hinnati käimasolevale metformiinravige sitagliptiini (100 mg üks kord päevas) lisamise efektiivsust ja ohutust, viis sitagliptiin veresuhkru näitajate olulise paranemiseni võrreldes platseeboga. Kehakaalu muutus algväärtusest oli sarnane sitagliptiini ja platseeboga ravitud patsientidel. Selles uuringus oli hüpoglükeemia esinemissagedus sarnane sitagliptiini või platseeboga ravitud patsientidel.

24-nädalases platseebokontrollitud faktoriaalses esialgse ravi uuringus viis sitagliptiin 50 mg kaks korda päevas kombinatsioonis metformiiniga (500 mg või 1000 mg kaks korda ööpäevas) veresuhkru näitajate olulise paranemiseni võrreldes kummagi monoterapiiaga. Kehakaalu vähenemine sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooni puhul oli sarnane ainult metformiini või platseebo kasutamisel täheldatuga; ainult sitagliptiini saanud patsientidel ei esinenud muutust algväärtusest. Hüpoglükeemia esinemissagedus oli sarnane kõikides ravirühmades.

Sitagliptiini uuring kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga

Viidi läbi 24-nädalane platseebokontrollitud uuring, et hinnata sitagliptiini (100 mg üks kord päevas) efektiivsust ja ohutust, kui see lisati glimepiriidile (ainult glimepiriidile või glimepiriidi ja metformiini kombinatsioonile). Sitagliptiini lisamine glimepiriidile ja metformiinile viis glükeemiliste näitajate olulise paranemiseni. Sitagliptiiniga ravitud patsientidel tekkis kehakaalu mõõdukas suurenemine (+1,1 kg) võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Sitagliptiini uuring kombinatsioonis metformiini ja PPAR γ agonistiga

26-nädalase platseebokontrollitud uuringu eesmärk oli hinnata pioglitasoni ja metformiini kombinatsioonile lisatud sitagliptiini (100 mg üks kord päevas) efektiivsust ja ohutust. Sitagliptiini lisamisega pioglitasonile ja metformiinile saavutati glükeemiliste näitajate oluline paranemine. Kehakaalu muutus algväärtusest oli sarnane sitagliptiiniga ravitud ja platseebot saanud patsientidel. Samuti oli hüpoglükeemia esinemissagedus sarnane nii sitagliptiini kui ka platseeboga ravitud patsientidel.

Sitagliptiini uuring kombinatsioonis metformiini ja insuliiniga

24-nädalases platseebokontrollitud uuringus hinnati insuliinile (stabiilses annuses vähemalt 10 nädalaks) lisatud sitagliptiini (100 mg üks kord ööpäevas), koos metformiiniga või ilma (vähemalt 1500 mg), efektiivsust ja ohutust. Patsientidel, kes võtsid eelsegatud insuliini, oli keskmine ööpäevane annus 70,9 ühikut ööpäevas. Patsientidel, kes võtsid eelsegamata (keskmise toimeajaga või pikatoimelist) insuliini, oli keskmine ööpäevane annus 44,3 ühikut ööpäevas. Tabelis 2 on toodud andmed 73% patsientidelt, kes võtsid ka metformiini. Sitagliptiini lisamisel insuliinile saavutati glükeemiliste näitajate oluline paranemine. Mõlemas grupis puudus kehakaalu märkimisväärne muutus algväärtusest.

Tabel 2: HbA1c tulemused platseebokontrollitud sitagliptiini ja metformiini kombinatsioonravi uuringutes*

Uuring	HbA1c keskmine algväärtus (%)	HbA1c keskmine muutus algväärtusest (%)	HbA1c platseebokorrigeeritud keskmine muutus (%) (95% CI)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna käimasolevale metformiiniga ravile [%] (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8; -0,5)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna käimasolevale ravile glimepiriidi + metformiiniga [%] (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1; -0,7)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna käimasolevale ravile pioglitasoni + metformiiniga [¶] (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0; -0,5)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna käimasolevale ravile insuliini + metformiiniga [%] (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7; -0,4)
Esmane ravi (kaks korda ööpäevas): sitagliptiin 50 mg + metformiin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8; -1,3)
Esmane ravi (kaks korda ööpäevas): sitagliptiin 50 mg + metformiin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3; -1,8)

* Kõik ravitud patsiendid (ravikavatsuse alusel [intention-to-treat] analüüs).

[†] Vähimruutude keskmised, kohandatuna varasema antihüperglükeemilise ravi ja algväärtuse järgi.

[‡] p < 0,001 võrreldes platseebo või platseebo + kombinatsioonraviga.

[%] HbA1c (%) 24. nädalal.

[¶] HbA1c (%) 26. nädalal.

§ Vähimruutude keskmine, kohandatuna insuliini kasutamise järgi 1. visiidil (eelsegatud vs. eelsegamata [keskmise toimeajaga või pikatoimeline] insuliin) ja algväärtuse järgi.

52-nädalases uuringus, mis võrdles 100 mg sitagliptiini üks kord ööpäevas või glipisiidi (sulfonüüluurea) efektiivsust ja ohutust, kui see lisati patsientide raviskeemi, kes ei olnud saavutanud piisavat glükeemilist kontrolli metformiini monoterapiaga, oli sitagliptiin sarnane glipisiidiga HbA1c taseme langetamisel (-0,7% keskmine muutus algväärtusest 52. nädalal, HbA1c algväärtus ligikaudu 7,5% mõlemas grupis). Keskmine glipisiidi annus, mida võrdlusgrupis kasutati, oli 10 mg ööpäevas, ligikaudu 40% patsientidest vajasis kogu uuringu jooksul glipisiidi annuses ≤ 5 mg ööpäevas. Kuid sitagliptiini grupis katkestas ravi efektiivsuse puudumise tõttu rohkem patsiente kui glipisiidi grupis. Sitagliptiinravi saanud patsientidel täheldati kehakaalu märkimisväärset keskmist langust algväärtusest (-1,5 kg), samal ajal kui glipisiidi saanud patsientidel täheldati märkimisväärset kehakaalu suurenemist (+1,1 kg). Selles uuringus paranes proinsuliini ja insuliini suhe (insuliini sünteesi ja vabanemise tõhususe näitaja) sitagliptiini toimet ja halvenes glipisiidiga ravimisel. Hüpoglükeemia esinemissagedus oli sitagliptiini grupis (4,9%) oluliselt madalam kui glipisiidi grupis (32,0%).

24-nädalase 660 patsiendi osalusega platseebokontrollitud uuringu eesmärk oli hinnata insuliinile lisatud sitagliptiini (100 mg üks kord ööpäevas), mida kasutati koos metformiiniga (vähemalt 1500 mg) või ilma, insuliini säästvat toimet ja ohutust insuliinravi intensiivistamise ajal. Metformiini saanud patsientidel oli HbA1c algväärtus 8,70% ja insuliini algannus 37 RÜ/ööpäevas. Patsiente juhendati tiitrima insuliinlargaani annust sõrmeotsa verest mõõdetud tühja kõhu glükoosiväärtuste põhjal. Metformiini saanud patsientide seas oli 24. nädalal ööpäevase insuliiniannuse tõus 19 RÜ/ööpäevas sitagliptiinirühmas ja 24 RÜ/ööpäevas platseeborühmas. HbA1c vähenemine oli sitagliptiini, metformiini ja insuliini saanud patsientidel -1,35% võrreldes -0,90%-ga platseebot, metformiini ja insuliini saanud patsientidel; erinevus -0,45% (95% CI: -0,62; -0,29). Hüpoglükeemia esinemissagedus oli 24,9% sitagliptiini, metformiini ja insuliini saanud patsientidel ning 37,8% platseebot, metformiini ja insuliini saanud patsientidel. Erinevus oli tingitud peamiselt suuremast patsientide protsendist platseeborühmas, kellel esines kolm või enam hüpoglükeemia episoodi (9,1 vs. 19,8%). Raske hüpoglükeemia esinemissageduse osas erinevust ei olnud.

Metformiin

Toimemehhanism

Metformiin on antihüperglükeemilise toimega biguaanid, mis langetab nii basaalsel kui einejärgset vere glükoosisaldust. Metformiin ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ning seetõttu ei põhjusta ka hüpoglükeemiat.

Metformiinil on kolm toimemehhanismi:

- vähendab glükoosi produktsiooni maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise teel;
- suurendades mõõdukalt lihaskoe insuliinitundlikkust, parandab glükoosi perifeerset omastamist ja utiliseerimist;
- aeglustab glükoosi imendumist seedetraktist.

Metformiin stimuleerib intratsellulaarset glükogeeni sünteesi, avaldades toimet glükogeensüntaasile. Metformiin suurendab spetsiifiliste membraani glükoositransporterite (GLUT-1 ja GLUT-4) transpordivõimet.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Inimestel on metformiinil glükoosisaldust langetavast toimest sõltumata soodne toime lipiidide ainevahetusele. Seda on demonstreeritud raviannuste kasutamisel keskmise kestusega või pikaajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes: metformiin alandab üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide taset.

Prospektiivses randomiseeritud (UKPDS) uuringus leidis kinnitust intensiivse vere glükoosisalduse kontrolli pikaajaline kasu 2. tüüpi diabeedi korral. Metformiiniga ravitud ülekaaluliste patsientide (kui ainult dieet ei osutunud piisavaks) ravitulemuste analüüs näitas järgmist:

- diabeedi tüsistuste absoluutne risk vähenes oluliselt metformiini rühmas (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieedi (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,0023$) ning sulfonüüluureaga kombineeritud ravi ja insuliini monoterapia rühmadega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,0034$)
- diabeediga seotud suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,017$)
- üldise suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieedi (20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,011$) ning sulfonüüluureaga kombineeritud ravi ja insuliini monoterapia rühmadega (18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,021$)
- müokardiinfarkti absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,01$).

TECOS oli randomiseeritud uuring ravikavatsusliku populatsiooni 14 671 patsiendil, kellel oli diagnoositud KV haigus ja HbA1c väärtus $\geq 6,5$ kuni 8,0%. Patsiendid said sitagliptiini (7332) 100 mg ööpäevas (või 50 mg ööpäevas, kui ravigeelne eGFR oli ≥ 30 ja < 50 ml/min/1,73 m²) või platseebo (7339), mis lisati HbA1c ja KV riskitegurite regionaalsetele standarditele suunatud tavaravile. Sellesse uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle eGFR oli < 30 ml/min/1,73 m². Uuringupopulatsiooni kuulus 2004 patsienti vanuses ≥ 75 aastat ja 3324 neerukahjustusega patsienti (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Kogu uuringu kestel oli keskmine HbA1c väärtuste üldine hinnanguline erinevus (SD) sitagliptiini ja platseebo rühmade vahel 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

Esmane kardiovaskulaarne tulemusnäitaja koondas kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti, mittefataalse insuldi ja ebastabiilse stenokardia tõttu hospitaliseerimise esmajuhud. Teiseste kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate hulka kuulusid kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti või mittefataalse insuldi esmajuhud; esmase koondnäitaja üksikkomponentide esmajuhud; suremuse kõik põhjused; südame paispuudulikkuse tõttu haiglaravile sattumise juhud.

Pärast jälgimisperioodi mediaanse kestusega 3 aastat ei suurendanud tavaravile lisatud sitagliptiin riski raskete kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks ega riski südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiseks võrreldes tavaravi saanud 2. tüüpi diabeediga patsientidega, kes sitagliptiini ei saanud (tabel 3).

Tabel 3: Kardiovaskulaarse koondtulemusnäitaja ja põhiliste sekundaarsete tulemusnäitajate määrad

	Sitagliptiin 100 mg		Platseebo		Riskimäär (95% CI)	p-väärtus [†]
	N (%)	Esinemis-sagedus 100 patsient-aasta kohta*	N (%)	Esinemis-sagedus 100 patsient-aasta kohta*		
Ravikavatsusliku populatsiooni analüüs						
Patsientide arv	7332		7339			
Esmane koondtulemusnäitaja (Kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt, mittefataalne insult või hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89...1,08)	<0,001

Teisene koondtulemusnäitaja (Kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt või mittefataalne insult)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89...1,10)	<0,001
Sekundaarne tulemusnäitaja						
Kardiovaskulaarne surm	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89...1,19)	0,711
Kõik müokardiinfarktid (fataalsed ja mittefataalsed)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81...1,11)	0,487
Kõik insuldid (fataalsed ja mittefataalsed)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79...1,19)	0,760
Hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70...1,16)	0,419
Surm mis tahes põhjusel	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90...1,14)	0,875
Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83...1,20)	0,983

* Esinemissagedus 100 patsient-aasta kohta arvestati järgnevalt: 100 x (patsientide koguarv, kellel esines sobival ekspositsiooniperioodil ≥ 1 kõrvaltoime juhtum, jälgimisperioodi patsient-aastate koguarvu kohta).

[†] Põhineb piirkondlikult stratifitseeritud Cox mudelil. Koondtulemusnäitajate p-väärtused vastavad mittehalvemuse testile, millega sooviti näidata, et riskimäär oli alla 1,3. Kõigi teiste tulemusnäitajate puhul vastavad p-väärtused riskimäärade erinevuste testile.

[‡] Südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste analüüs kohandati vastavalt ravieelsele südamepuudulikkuse anamneesile.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta 2. tüüpi diabeedi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Sitagliptiini raviskeemile lisamise ohutust ja efektiivsust 10...17-aastastel 2. tüüpi diabeediga lastel, kellel metformiiniga (koos insuliiniga või ilma) ei saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli, hinnati kahes uuringus 54 nädala jooksul. Sitagliptiini lisamist (manustati kas sitagliptiini + metformiini või sitagliptiini + toimeainet aeglaselt vabastavat metformiini (XR)) võrreldi platseebo lisamisega metformiinile või metformiin XR'le.

Ehkki nende kahe uuringu koondanalüüsis näidati 20. nädalal sitagliptiini + metformiini / sitagliptiini + metformiin XR'i paremust HbA1c vähendamisel võrreldes metformiiniga, olid üksikuuringute tulemused ebaühtlased. Veelgi enam, 54. nädalal ei täheldatud sitagliptiini + metformiini / sitagliptiini + metformiin XR'i rühmades metformiiniga võrreldes tugevamat toimet. Seega ei tohi sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi 10...17-aastastel lastel kasutada ebapiisava efektiivsuse tõttu (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriid

Tervete isikutega läbiviidud bioekvivalentsuse uuring näitas, et sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi kombineeritud tabletid on bioekvivalentsed samaaegselt manustatud sitagliptiini ja metformiinvesinikkloriidi eraldi tablettidega.

Järgnevalt on toodud sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidis sisalduvate üksikute toimeainete farmakokineetilised omadused.

Sitagliptiin

Imendumine

Pärast 100 mg annuse suukaudset manustamist tervetele isikutele imendus sitagliptiin kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon plasmas (mediaanne T_{max}) saabus 1...4 tundi pärast ravimi manustamist, sitagliptiini keskmine plasma AUC oli $8,52\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ja C_{max} 950 nM. Sitagliptiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 87%. Kuna sitagliptiini manustamisel koos suure rasvasisaldusega einega ei muutunud ravimi farmakokineetika, võib sitagliptiini manustada koos toiduga või ilma.

Sitagliptiini plasma AUC suurenemine oli proportsionaalne annusega. C_{max} ja C_{24h} suurenemine ei olnud proportsionaalne annusega (C_{max} suurenemine ületas ja C_{24h} suurenemine oli väiksem annusega proportsionaalsest suurenemisest).

Jaotumine

Pärast sitagliptiini ühekordse 100 mg intravenoosse annuse manustamist tervetele isikutele oli tasakaalukontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala ligikaudu 198 liitrit. Plasmavalkudega pöörduvalt seondunud sitagliptiini fraktsioon on väike (38%).

Biotransformatsioon

Sitagliptiin eritub peamiselt muutumatul kujul uriiniga ning metaboliseerub vähesel määral. Uriiniga eritub muutumatul kujul ligikaudu 79% sitagliptiinist.

Pärast [^{14}C]sitagliptiini suukaudse annuse manustamist eritus ligikaudu 16% radioaktiivsusest sitagliptiini metaboliitidena. Kindlaks tehti kuue metaboliidi minimaalne sisaldus, mis ei osale sitagliptiini DPP-4 inhibeerivas toimes. *In vitro* uuringud näitasid, et sitagliptiini piiratud metabolism toimib peamiselt CYP3A4 ja vähesel määral CYP2C8 vahendusel.

In vitro andmed näitasid, et sitagliptiin ei ole CYP isoensüümide CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 või 2B6 inhibiitor ega CYP3A4 ja CYP1A2 indutseerija.

Eritumine

Pärast [^{14}C]sitagliptiini suukaudse annuse manustamist tervetele uuritavatele eritus ligikaudu 100% manustatud radioaktiivsusest roojaga (13%) või uriiniga (87%) ühe nädala jooksul pärast manustamist. Terminaalne poolväärtusaeg pärast sitagliptiini 100 mg suukaudse annuse manustamist oli ligikaudu 12,4 tundi. Korduval manustamisel kuhjub sitagliptiin vaid vähesel määral. Renaalne kliirens oli ligikaudu 350 ml/min.

Sitagliptiini eliminatsioon toimub peamiselt renaalse ekskretsiooni teel, mis hõlmab aktiivset tubulaarsekretsiooni. Sitagliptiin on inimese orgaanilise anioon-transportersüsteemi-3 (*human organic anion transporter-3*, hOAT-3) substraat, mis võib osaleda sitagliptiini renaalses eliminatsioonis. hOAT-3 kliiniline tähtsus sitagliptiini transpordis ei ole kindlaks tehtud. Sitagliptiin on ka p-glükoproteiini substraat, mis võib samuti osaleda sitagliptiini renaalse eliminatsiooni vahendamises. Samas ei aeglustanud p-glükoproteiini inhibiitor tsüklosporiin sitagliptiini renaalset kliirensit. Sitagliptiin ei ole OCT2 või OAT1 või PEPT1/2 transporterite substraat. *In vitro* ei inhibeerinud sitagliptiin OAT3 ($IC_{50}=160\mu\text{M}$) või p-glükoproteiini (kuni $250\mu\text{M}$) poolt vahendatud transporti terapeutiliselt oluliste plasmakontsentratsioonide puhul. Kliinilises uuringus oli sitagliptiinil vähene toime digoksiini plasmakontsentratsioonile, mis viitab sellele, et sitagliptiin võib olla p-glükoproteiini nõrk inhibiitor.

Patsientide erirühmad

Sitagliptiini farmakokineetika oli üldiselt sarnane tervetel isikutel ja 2. tüüpi diabeediga patsientidel.

Neerukahjustus

Viidi läbi ühekordse annusega avatud uuring, et hinnata sitagliptiini vähendatud annuse (50 mg) farmakokineetikat erineva raskusega kroonilise neerukahjustuse korral võrreldes tervete kontrollisikutega. Uuringus osalesid kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsiendid ning hemodialüüsi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid. Lisaks hinnati populatsiooni farmakokineetika analüüsi abil neerukahjustuse mõju sitagliptiini farmakokineetikale 2. tüüpi diabeediga ning kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega (sh lõppstaadiumis neeruhaigus) patsientidel.

Võrreldes normaalsete tervete kontrollisikutega suurenes sitagliptiini plasma AUC kerge neerukahjustusega (GFR \geq 60 kuni $<$ 90 ml/min) ja mõõduka neerukahjustusega (GFR \geq 45 kuni $<$ 60 ml/min) patsientidel vastavalt ligikaudu 1,2 ja 1,6 korda. Kuna sellise ulatusega suurenemised ei ole kliiniliselt olulised, siis ei ole nendel patsientidel vaja annuseid kohandada.

Mõõduka neerukahjustusega (GFR \geq 30 kuni $<$ 45 ml/min) patsientidel suurenes sitagliptiini plasma AUC ligikaudu 2 korda ja raske neerukahjustusega (GFR $<$ 30 ml/min), sh hemodialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ligikaudu 4 korda. Sitagliptiin oli mõõdukalt eemaldatav hemodialüüsi teel (13,5% 3...4-tunnise hemodialüüsi käigus, mida alustati 4 tundi pärast ravimi manustamist).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor \leq 9) ei ole vaja sitagliptiini annust muuta. Puudub ravimi kasutamise kliiniline kogemus raske maksapuudulikkuse korral (Child-Pugh skoor $>$ 9). Ent kuna sitagliptiin eritub peamiselt neerude kaudu, ei eeldata, et raske maksakahjustus mõjutab sitagliptiini farmakokineetikat.

Eakad

Vanuse põhjal ei ole vaja annust muuta. I ja II faasi andmete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei olnud vanusel kliiniliselt olulist mõju sitagliptiini farmakokineetikale. Eakatel isikutel (65...80-aastased) oli sitagliptiini plasmakontsentratsioon ligikaudu 19% kõrgem kui noorematel uuritavatel.

Lapsed

Sitagliptiini (ühekordsed annused 50 mg, 100 mg või 200 mg) farmakokineetikat uuriti 2. tüüpi diabeediga lastel (10...17-aastased). Selles patsiendirühmas oli sitagliptiini annuse järgi kohandatud AUC plasmas ligikaudu 18% väiksem kui 2. tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel 100 mg annuse korral. Alla 10-aastastel lastel ei ole sitagliptiini kasutamist uuritud.

Muud patsientide erirühmad

Annust ei ole vaja muuta soo, rassi või kehamassi indeksi (KMI) põhjal. I faasi farmakokineetiliste andmete ühendatud analüüsi ning I faasi ja II faasi andmete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal puudus nimetatud näitajatel kliiniliselt oluline toime sitagliptiini farmakokineetikale.

Metformiin

Imendumine

Metformiini suukaudse annuse manustamise järgselt saabub T_{max} 2,5 t jooksul. Tervetel isikutel on metformiini 500 mg tableti absoluutne biosaadavus ligikaudu 50...60%. Pärast suukaudse annuse manustamist oli imendumata ravimi osakaal roojas 20...30%.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne. Metformiini tavaliste annuste ja manustamisskeemide kasutamisel saabub tasakaalukontsentratsioon plasmas 24...48 tunni jooksul ning jääb üldjuhul alla 1 μ g/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) 5 μ g/ml, isegi maksimaalsete annuste puhul.

Toit vähendab ja vähesel määral ka aeglustab metformiini imendumist. Pärast 850 mg annuse manustamist täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni 40% langust, AUC 25% vähenemist ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aja pikenemist 35 min võrra. Muutuste kliiniline tähtsus on teadmata.

Jaotumine

Metformiin seondub plasmavalkudega ebaolulisel määral. Metformiin jaotub erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on madalam kui plasmas ning saabub ligikaudu ühel ja samal

ajal. Erütrotsüüdid on suure tõenäosusega sekundaarne jaotusruum. Keskmise jaotusruumala on 63...276 l.

Biotransformatsioon

Metformiin eritub muutumatul kujul uriiniga. Inimestel ei ole metaboliite leitud.

Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis näitab, et metformiin eritub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Suukaudse annuse manustamisel on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 t. Neerufunktsiooni häire korral väheneb renaalne kliirens võrdeliselt kreatiniini kliirensiga ning pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg, põhjustades metformiinisalduse suurenemist plasmas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidiga ei ole loomkatseid teostatud.

16-nädalastes uuringutes, kus koeri raviti ainult metformiini või metformiini ja sitagliptiini kombinatsiooniga, ei täheldatud ravimite kombinatsiooniga seotud täiendavat toksilisust. Nendes uuringutes oli ebasoodsa toimet annus selline, mille puhul saavutatud sitagliptiini ekspositsioon oli ligikaudu 6 korda suurem ning metformiini ekspositsioon ligikaudu 2,5 korda suurem inimesel saavutatavast ekspositsioonist.

Järgnevad andmed on saadud sitagliptiini või metformiiniga eraldi läbiviidud uuringutest.

Sitagliptiin

Nefro- ja hepatotoksilisust täheldati närilistel süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 58 korda suuremad inimesel saavutatavast ekspositsioonist; vastav toime puudus inimesel saavutatavast ekspositsioonist 19 korda suuremate väärtuste puhul. Lõikehamaste arengu anomaaliaid täheldati rottidel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 67 korda suuremad kliinilisest ekspositsioonist; see leid puudus 58 korda suuremate väärtuste puhul rottidel läbiviidud 14-nädalases uuringus. Nende leidude tähtsus inimestele on teadmata. Mõõduvaid raviga seotud nähtusid, millest mõned viitavad neurotoksilisusele (nt avatud suuga hingamine, süljevoolus, valge vahutav okse, ataksia, värisemine, vähenenud aktiivsus ja/või küürus asend), täheldati koertel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid ligikaudu 23 korda suuremad kliinilisest ekspositsioonist. Lisaks täheldati histoloogiliselt väga kergelt kuni kergelt skeletilihaste degeneratsiooni annuste puhul, mille tulemusena saavutatud süsteemne ekspositsioon oli ligikaudu 23 korda suurem inimesel saavutatavast ekspositsioonist. Need leiud puudusid kliinilisest ekspositsioonist 6 korda suuremate väärtuste puhul.

Mittekliinilistes uuringutes ei ole tõestust leidnud sitagliptiini genotoksiline toime. Hiirtel ei olnud sitagliptiin kartsinogeenne. Rottidel täheldati maksaadenoomide ja -kartsinoomide suuremat esinemissagedust süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul, mis oli 58 korda suuremad inimesel saavutatavast ekspositsioonist. Kuna hepatotoksilisus on rottidel korrelatsioonis maksakasvajate tekkega, oli rottidel täheldatud maksakasvajate suurenenud esinemissagedus tõenäoliselt sekundaarne kroonilisele maksakahjustusele selle suure annuse kasutamisel. Kuna neoplastilisi muutusi ei tekkinud 19 korda suuremate ekspositsiooniväärtuste puhul, ei loeta neid leide inimesele olulisteks.

Raviga seotud toimet viljakusele ei täheldatud isastel ja emastel rottidel, kes said sitagliptiini enne paaritumist ja paaritumise ajal.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel ei ilmnenu sitagliptiini ebasoodsaid toimeid.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ilmnis loote roideväärearengute (puuduvad, hüpoplastilised ja lainelised roided) esinemissageduse vähenemine raviga seotud suurenemine rottide järglastel süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid üle 29 korda suuremad inimesel saavutatavast ekspositsioonist.

Toksilist toimet emasloomale täheldati küülikutel inimese ekspositsioonitasemest enam kui 29 korda suuremate väärtuste puhul. Seetõttu ei näita need leiud vastavat riski inimese reproduktsioonile. Sitagliptiin eritub märkimisväärses kogustes lakteerivate rottide piima (ravimi sisalduse suhe piimas/plasmas: 4:1).

Metformiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

mikrokristalliline tselluloos (E460)
kaltsiumvesinikfosfaat
naatriumkroskarmelloos (E468)
magneesiumstearaat (E470b)
povidoon K29/32 (E1201)
naatriumlaaurüülsulfaat

Tableti kate

polüvinüülalkohol
makrogool
talk (E553b)
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)
must raudoksiid (E172) (ainult 50/1000 mg tablett)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVDC-alumiiniumblistrid ja Alu-Alu blistrid.
Pakendis on 10, 28, 30, 56, 84, 168, 196, 200 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039, Barcelona,
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/22/1661/001
EU/1/22/1661/002
EU/1/22/1661/003
EU/1/22/1661/004
EU/1/22/1661/005
EU/1/22/1661/006
EU/1/22/1661/007
EU/1/22/1661/008
EU/1/22/1661/009
EU/1/22/1661/010
EU/1/22/1661/011
EU/1/22/1661/012
EU/1/22/1661/013
EU/1/22/1661/014
EU/1/22/1661/015
EU/1/22/1661/016

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/22/1661/017
EU/1/22/1661/018
EU/1/22/1661/019
EU/1/22/1661/020
EU/1/22/1661/021
EU/1/22/1661/022
EU/1/22/1661/023
EU/1/22/1661/024
EU/1/22/1661/025
EU/1/22/1661/026
EU/1/22/1661/027
EU/1/22/1661/028
EU/1/22/1661/029
EU/1/22/1661/030
EU/1/22/1661/031
EU/1/22/1661/032

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. juulil 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Poola

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Holland

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sitagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab sitagliptiinvesinikmonohüdraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

10 tabletti
28 tabletti
30 tabletti
56 tabletti
84 tabletti
168 tabletti
196 tabletti
200 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039, Barcelona
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1661/001 10 tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/22/1661/002 28 tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/22/1661/003 30 tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/22/1661/004 56 tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/22/1661/005 84 tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/22/1661/006 168 tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/22/1661/007 196 tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/22/1661/008 200 tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/22/1661/009 10 tabletti (alu/alu)
EU/1/22/1661/010 28 tabletti (alu/alu)
EU/1/22/1661/011 30 tabletti (alu/alu)
EU/1/22/1661/012 56 tabletti (alu/alu)
EU/1/22/1661/013 84 tabletti (alu/alu)
EU/1/22/1661/014 168 tabletti (alu/alu)
EU/1/22/1661/015 196 tabletti (alu/alu)
EU/1/22/1661/016 200 tabletti (alu/alu)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

PVC/PE/PVDC-ALUMIINIUMBLISTRID

Alumiinium-alumiiniumblistrid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg tabletid

sitagliptinum/metformini hydrochloridum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sitagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab sitagliptiinvesinikmonohüdraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

10 tabletti
28 tabletti
30 tabletti
56 tabletti
84 tabletti
168 tabletti
196 tabletti
200 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039, Barcelona
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1661/017 10 tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/22/1661/018 28 tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/22/1661/019 30 tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/22/1661/020 56 tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/22/1661/021 84 tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/22/1661/022 168 tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/22/1661/023 196 tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/22/1661/024 200 tabletti (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/22/1661/025 10 tabletti (alu/alu)
EU/1/22/1661/026 28 tabletti (alu/alu)
EU/1/22/1661/027 30 tabletti (alu/alu)
EU/1/22/1661/028 56 tabletti (alu/alu)
EU/1/22/1661/029 84 tabletti (alu/alu)
EU/1/22/1661/030 168 tabletti (alu/alu)
EU/1/22/1661/031 196 tabletti (alu/alu)
EU/1/22/1661/032 200 tabletti (alu/alu)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

PVC/PE/PVDC-ALUMIINIUMBLISTRID

Alumiinium-alumiiniumblistrid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg tabletid

sitagliptinum/metformini hydrochloridum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid sitagliptiin/metformiinvesinikkloriid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Äрге andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmist
3. Kuidas Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord ja milleks seda kasutatakse

See ravim sisaldab kahte erinevat toimeainet: sitagliptiini ja metformiini.

- sitagliptiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse DPP-4 (dipeptidüülpeptidaas-4) inhibiitoriteks
- metformiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse biguaanideks

Koos toimides langetavad need veresuhkru sisaldust 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidel. See ravim aitab tõsta pärast sööki toodetava insuliini taset ja vähendab organismis toodetava suhkru kogust.

Koos dieedi ja kehalise aktiivsusega aitab see ravim langetada veresuhkru sisaldust. Seda ravimit võib kasutada üksinda või koos teatud teiste diabeediravimitega (insuliin, sulfonüüluurea derivaadid või glitasoonid).

Mis on 2. tüüpi suhkurtõbi?

2. tüüpi suhkurtõbi on haigus, mille puhul organism ei tooda piisavalt insuliini ning organismis toodetav insuliin ei toimi nii hästi kui vaja. Teie organism võib toota ka liiga palju suhkrut. Sellisel juhul kuhjub suhkur (glükoos) veres. See võib viia tõsiste terviseprobleemide tekkeni, nagu südamehaigus, neeruhaigus, pimedaksjäämine ja amputatsioon.

2. Mida on vaja teada enne Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmist

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i ei tohi võtta

- kui olete sitagliptiini või metformiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie neerufunktsioon on oluliselt langenud;
- kui teil on kontrollimata diabeet, millega kaasneb nt raske hüperglükeemia (kõrge veresuhkru sisaldus veres), iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kiire kehakaalu langus, laktatsidoos (vt lõik allpool „Laktatsidoosi risk“) või ketoatsidoos. Ketoatsidoos on seisund, kui „ketokehad“

veres kuhjuvad; see võib viia diabeetilise prekooma tekkeni. Sümptomiteks on kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, unisus või ebatavaline puuviljalõhnaline hingeõhk.

- kui teil on raske infektsioon või te olete veetunud;
- kui teile plaanitakse teha röntgenuuring, millega kaasneb kontrastaine süstimine. Selle ravimi võtmine tuleb katkestada röntgenuuringu ajaks ning kaheks või enamaks päevaks pärast uuringut vastavalt teie arsti juhistele sõltuvalt sellest, kui hästi töötavad teie neerud;
- kui teil on hiljuti olnud südamelihaseinfarkt või teil esinevad rasked vereringehäired (nt „šokk“) või hingamisraskused;
- kui teil on probleeme maksaga;
- kui te tarvitate liiga palju alkoholi (kas iga päev või ainult aeg-ajalt);
- kui te toidate last rinnaga.

Kui midagi eelnevalt loetletust kehtib teie kohta, siis ärge võtke seda ravimit ja pidage nõu oma arstiga diabeedi teiste ravimeetodite osas. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Seda ravimit saavatel patsientidel on kirjeldatud kõhunäärme põletiku (pankreatiidi) juhtusid (vt lõik 4).

Kui teie nahale ilmuvad villid, siis võib see viidata seisundile nimega villiline pemfigoid. Võimalik, et arst soovib teil lõpetada selle ravimi võtmise.

Laktatsidoosi risk

See ravim võib põhjustada väga harva esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks, eriti juhul, kui teie neerud ei funktsioneerid hästi. Laktatsidoosi tekkeriski suurendab kontrollimata diabeet, rasked infektsioonid, pikaajaline paastumine või alkoholi tarbimine, dehüdratsioon (vt lisateave allpool), maksaprobleemid ja mis tahes meditsiinilised seisundid, mille puhul on mõne kehaosa hapnikuga varustatus vähenenud (nt äge raske südamehaigus).

Kui mõni eelpool nimetatust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga lisateabe saamiseks.

Katkestage selle ravimi võtmine lühiajaliselt, kui teil on seisund, mis võib põhjustada dehüdratsiooni (märkimisväärne kehavedelike kadu), nagu tugev oksendamine, kõhulahtisus, palavik, kuuma käes viibimine või kui te tarbite normaalsest vähem vedelikku. Lisateabe saamiseks rääkige oma arstiga.

Katkestage selle ravimi võtmine ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga, kui teil tekivad mõned laktatsidoosi sümptomid, kuna see võib viia kooma tekkeni.

Laktatsidoosi sümptomid on:

- oksendamine
- kõhuvalu
- lihaskrambid
- üldine halb enesetunne koos tugeva väsimusega
- hingamisraskused
- kehatemperatuuri ja südamerütmi langus

Laktatsidoos on meditsiiniliselt raske seisund, mida tuleb ravida haiglas.

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on või on olnud kõhunäärmehaigus (nt kõhunäärme põletik)
- kui teil on või on olnud sapikivitõbi, alkoholisõltuvus või väga kõrge triglütseriidide (rasvaliik) tase teie veres. Nende haigusseisundite korral võib suureneda võimalus pankreatiidi tekkeks (vt lõik 4)
- kui teil on 1. tüüpi diabeet. Seda nimetatakse mõnikord ka insuliinsõltuvaks diabeediks
- kui teil tekib või on tekkinud allergiline reaktsioon sitagliptiini, metformiini või selle ravimi suhtes (vt lõik 4)

- kui te võtate diabeediravimeid sulfonüüluureat või insuliini koos selle ravimiga, võib teil tekkida madal veresuhkru sisaldus (hüpoglükeemia). Teie arst võib vähendada sulfonüüluurea või insuliini annust.

Kui teil seisab ees suurem operatsioon, peate te lõpetama selle ravimi võtmise operatsiooni ajaks ja mõneks ajaks pärast protseduuri. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja millal tohite uuesti alustada ravi selle ravimiga.

Kui te ei ole kindel, kas midagi eespool loetletust kehtib ka teie kohta, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi ajal selle ravimiga kontrollib arst teie neerufunktsiooni vähemalt üks kord aastas või sagedamini, kui te olete eakas ja/või teie neerufunktsioon halveneb.

Lapsed ja noorukid

Lapsed ja alla 18-aastased noorukid ei tohi seda ravimit kasutada. Ravim ei ole efektiivne 10...17-aastastel lastel ja noorukitel. Ei ole teada, kas ravim on ohutu ja efektiivne kasutamisel alla 10-aastastel lastel.

Muud ravimid ja Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Kui teile on vaja süstida kontrastainet, mis sisaldab joodi, nt röntgenuuringu või skaneerimise ajal, peate te lõpetama selle ravimi võtmise enne süstimist või selle ajaks. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja tohite uuesti alustada ravi selle ravimiga.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Teil võib olla vajalik sagedamini mõõta veresuhkru sisaldust ja teha neerufunktsiooni analüüsi või kohandada selle ravimi annust. Eriti oluline on rääkida:

- põletikuga kulgevate haiguste (nt astma ja artriidi) korral kasutatavatest (suu kaudu võetavad, sissehingatavad või süstitavad) ravimitest (kortikosteroidid);
- ravimitest, mis suurendavad uriini eritumist (diureetikumid);
- valu ja põletiku ravimitest (MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid, nagu ibuprofeen ja tselekoksiib);
- teatud kõrgvererõhutõve ravimitest (AKE inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid);
- teatud bronhiaalastma ravimitest (β -sümpatomimeetikumid);
- joodi sisaldavatest kontrastainetest või alkoholi sisaldavatest ravimitest;
- teatud ravimitest, mida kasutatakse mao probleemide raviks, nagu tsimetidiin;
- ranolasiinist, ravimist, mida kasutatakse stenokardia raviks;
- dolutegraviirist, ravimist, mida kasutatakse HIV infektsiooni raviks;
- vandetaniibist, ravimist, mida kasutatakse spetsiifilist tüüpi kilpnäärmevähi raviks (medullaarne kilpnäärmevähk);
- digoksiinist (südame rütmihäirete ja teiste südamehaiguste raviks). Vajalik võib olla digoksiini taseme kontrollimine teie veres, kui seda võetakse koos selle ravimiga.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord koos alkoholiga

Vältige liigset alkoholi tarbimist selle ravimi võtmise ajal, kuna see võib suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Seda ravimit ei tohi võtta raseduse ega imetamise ajal. Vt lõik 2 „Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord“i ei tohi võtta“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski on sitagliptiini kasutamisel kirjeldatud peeringluse ja unisuse esinemist, mis võivad mõjutada teie võimet juhtida autot ja käsitseda masinaid.

Selle ravimi võtmine koos sulfonüüluurea derivaatideks nimetatud ravimite või insuliiniga võib põhjustada hüpoglükeemiat, mis võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise või ilma kindla toeta töötamise võimet.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Võtke üks tablett:
 - kaks korda päevas suukaudselt
 - koos toiduga, et vähendada maoärrituse tekkevõimalust.
- Arst võib ravimi annust suurendada, et saavutada piisav veresuhkru taseme langus.
- Kui teie neerufunktsioon on halvenenud, võib arst määrata teile väiksema annuse.

Ravi ajal selle ravimiga peate jätkama oma arsti poolt soovitatud dieeti ja jaotama süsivesikute tarbimise ühtlaselt päeva peale.

See ravim üksinda ei põhjusta suure tõenäosusega liiga madalat veresuhkru sisaldust (hüpoglükeemiat). Kui seda ravimit kasutatakse koos sulfonüüluurea või insuliiniga, võib tekkida madal veresuhkru tase ning arst võib sulfonüüluurea või insuliini annust vähendada.

Kui te võtate Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate seda ravimit suuremas annuses, kui teile on seda määratud, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Minge haiglasse, kui teil ilmnevad piimhappeatsidoosi sümptomid, nagu külma- või ebamugavustunne, tugev iiveldus või oksendamine, valu maos, ebaselge põhjusega kehakaalu langus, lihaskrambid või hingeldus (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Kui te unustate Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtta

Kui te unustate annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb. Kui see meenub alles siis, kui on käes järgmise annuse võtmise aeg, jätke unustatud annus võtmata ja jätkake tavalise skeemi alusel. Ärge võtke selle ravimi kahekordset annust.

Kui te lõpetate Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmise

Jätkake selle ravimi võtmist senikaua, kui arst seda määrab, et püsiks kontroll veresuhkru väärtuste üle. Te ei tohi selle ravimi võtmist lõpetada, ilma et räägiksite kõigepealt oma arstiga. Kui te lõpetate selle ravimi võtmise, võib teie veresuhkru sisaldus jälle tõusta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

LÕPETAGE selle ravimi võtmine ja võtke otsekohe ühendust arstiga, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

- koos iivelduse ja oksendamise või ilma nendeta tugev ja püsiv kõhuvalu (maopiirkonnas), mis võib kiirguda selga, sest need võivad olla kõhunäärme põletiku (pankreatiidi) nähud.

See ravim võib põhjustada väga harva (võib esineda kuni 1-l inimesel 10 000-st) esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Kui see juhtub, peate te **lõpetama selle ravimi võtmise ja võtma otsekohe ühendust arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga**, kuna laktatsidoos võib viia kooma tekkeni.

Kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon (esinemissagedus teadmata), sh lööve, nõgeslööve, villid nahal/naha ketendus ning näo-, huulte, keele- ja kõriturse, mis võib põhjustada raskust hingamisel või neelamisel, lõpetage selle ravimi võtmine ja helistage kohe oma arstile. Teie arst võib teile määrata ravimi allergilise reaktsiooni raviks ja suhkurtõve raviks teise ravimi.

Mõnedel metformiini kasutavatel patsientidel on pärast sitagliptiini lisamist tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Sage (võib tekkida kuni ühel inimesel 10-st): madal veresuhkrusisaldus, iiveldus, kõhupuhitus, oksendamine

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni ühel inimesel 100-st): valu maos, kõhulahtisus, kõhukinnisus, uimasus

Mõnedel patsientidel on sitagliptiini ja metformiini koosmanustamise alguses tekkinud kõhulahtisus, iiveldus, kõhupuhitus, kõhukinnisus, valu maos või oksendamine (esinemissagedus on sage).

Mõnedel patsientidel on selle ravimi ja sulfonüüluurea (nt glimepiriid) kooskasutamisel tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage (võib tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st): madal veresuhkru tase Sage: kõhukinnisus

Mõnedel patsientidel on selle ravimi võtmisel koos pioglitazoniga tekkinud järgmised kõrvaltoimed:
Sage: käte või jalgade turse

Mõnedel patsientidel on selle ravimi kasutamisel koos insuliiniga tekkinud järgmised kõrvaltoimed:
Väga sage: madal veresuhkru tase

Aeg-ajalt: suukuivus, peavalu

Mõnedel patsientidel on kliinilistes uuringutes ainult sitagliptiini (üks selles ravimis sisalduvatest toimeainetest) võtmisel või müügiloa saamise järgselt selle ravimi või ainult sitagliptiini manustamisel või manustamisel koos teiste diabeediravimitega tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Sage: madal veresuhkru tase, peavalu, ülemiste hingamisteede infektsioon, ninakinnisus või vesine nohu ja kurguvalu, osteoartriit, käe- või jalavalu

Aeg-ajalt: pearinglus, kõhukinnisus, sügelus

Harv: vereliistakute arvu vähenemine

Esinemissagedus teadmata: neeruprobleemid (mõnedel juhtudel vajalik dialüüs), oksendamine,

liigesevalu, lihasevalu, seljavalu, interstitsiaalne kopsuhaigus, villpempfigoid (teatud tüüpi nahavillid)

Ainult metformiini võtmisel on mõnedel patsientidel tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, valu maos ja isutus. Need sümptomid võivad ilmned, kui te alustate metformiini võtmist ja tavaliselt need kaovad

Sage: metallimaitse suus

Väga harv: vitamiin B12 sisalduse vähenemine, hepatiit (maksapõletik), nõgeslööve, naha punetus (lööve) või sügelus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord sisaldab

- Toimeained on sitagliptiin ja metformiin.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab sitagliptiinvesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidile.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab sitagliptiinvesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidile.

- Teised koostisosad on: tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos (E460), kaltsiumvesinikfosfaat, naatriumkroskarmelloos (E468), magneesiumstearaat (E470b), povidoon, naatriumlaurüülsulfaat. Tableti õhuke polümeerikate: polü(vinüülalkohol), makrogool, talk (E553b), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172) (ainult 50/1000 mg tablett). Vt lõik 2 „Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord sisaldab naatriumi”.

Kuidas Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord välja näeb ja pakendi sisu

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Roosa, kapslikujuline, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „SM2“ ja teine külg on sile. Mõõtmed: 20x10 mm.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Punane, kapslikujuline, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „SM3“ ja teine külg on sile. Mõõtmed: 21x10 mm.

PVC/PE/PVDC-alumiiniumblistrid ja Alu-Alu blistrid. Pakendis on 10, 28, 30, 56, 84, 168, 196, 200 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona, Hispaania

Tootja

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Poola

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Holland

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.