

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur  
Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur sitagliptín hýdróklóríð einhýdrat sem jafngildir 50 mg af sitagliptíni og 850 mg af metformín hýdróklóríði.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur sitagliptín hýdróklóríð einhýdrat sem jafngildir 50 mg af sitagliptíni og 1.000 mg af metformín hýdróklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Hylkisлага, bleik, filmuhúðuð tafla merkt með „SM2“ á annarri hliðinni og slétt á hinni.  
Stærð: 20 x 10 mm.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Hylkisлага, rauð, filmuhúðuð tafla merkt með „SM3“ á annarri hliðinni og slétt á hinni.  
Stærð: 21 x 10 mm.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Fyrir fullorðna sjúklinga með sykursýki af tegund 2:

Lyfið er ætlað til að bæta stjórnun á blóðsykri þegar ekki næst viðunandi stjórn á blóðsykri með mataræði og líkamspjálfun ásamt hámarksskammti af metformíni einu sér eða hjá þeim sem fá nú þegar samsetta meðferð með sitagliptíni og metformíni.

Lyfið er ætlað ásamt sulfonýlúrealyfi (þ.e. þríþætt meðferð) til viðbótar við mataræði og líkamspjálfun hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn með hámarksskammti sem þolist af metformíni og sulfonýlúrealyfi.

Lyfið er ætlað sem þríþætt meðferð ásamt PPAR $\gamma$  örva, efni sem örvar sértæka kjarnaviðtaka (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ ) (þ.e. thiazolidíníónlyf) til viðbótar við mataræði og líkamspjálfun hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn með hámarksskammti sem þolist af metformíni og PPAR $\gamma$  örva.

Lyfið er einnig ætlað sem viðbót við insúlín (þ.e. þríþætt meðferð) til viðbótar við mataræði og líkamspjálfun þegar ekki næst viðunandi stjórn á blóðsykri hjá sjúklingum þegar stöðugir skammtar af insúlíni og metformíni einu sér veita ekki viðunandi stjórn á blóðsykri.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

### Skammtar

Skammtar við meðferð gegn blóðsykurshækkun með sitagliptin/metformín hýdróklóríði eiga að vera einstaklingsbundnir og byggjast á þeirri meðferðaráætlun sem gildir hjá sjúklingi, virkni og þolanleika, en eiga ekki að vera hærri en hámarksdagsskammtur sitagliptíns sem er 100 mg.

*Fullorðnir með eðlilega nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði  $\geq 90$  ml/mín.)*

Hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn með hámarksskammti af metformíni einu sér

Hjá sjúklingum þar sem ekki næst viðunandi stjórn með metformíni einu sér skal upphafsskammtur vera 50 mg af sitagliptíni tvisvar á dag (samtals 100 mg dagsskammtur) auk skammtsins af metformíni sem þegar er verið að taka.

Hjá sjúklingum sem eru að skipta úr samhliða gjöf sitagliptíns og metformíns

Hjá sjúklingum sem eru að skipta úr samhliða gjöf sitagliptíns og metformíns á að hefja gjöf sitagliptin/metformín hýdróklóríðs með þeim skammti af sitagliptíni og metformíni sem þegar er verið að taka.

Hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn við tvíþætta meðferð með hámarksskammti sem þolist af metformíni og súlfonýlúrealyfi

Skammtur á að vera 50 mg skammtur af sitagliptíni tvisvar á dag (samtals 100 mg dagsskammtur) og skammtur af metformíni sambærilegur þeim skammti sem verið var að taka. Þegar sitagliptin/metformín hýdróklóríð er notað ásamt súlfonýlúrealyfi, getur þurft minni skammt af súlfonýlúrealyfinu til að draga úr hættu á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn við tvíþætta meðferð með hámarksskammti sem þolist af metformíni og PPAR $\gamma$  örva

Skammtur á að vera 50 mg skammtur af sitagliptíni tvisvar á dag (samtals 100 mg dagsskammtur) og skammtur af metformíni sambærilegur þeim skammti sem verið var að taka.

Hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn við tvíþætta meðferð með insúlíni og hámarksskammti sem þolist af metformíni

Skammtur á að vera 50 mg skammtur af sitagliptíni tvisvar á dag (samtals 100 mg dagsskammtur) og skammtur af metformíni sambærilegur þeim skammti sem verið var að taka. Þegar sitagliptin/metformín hýdróklóríð er notað ásamt insúlíni, getur þurft minni skammt af súlfonýlúrealyfinu til að draga úr hættu á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.4).

Til að ná fram mismunandi skömmtum af metformíni er sitagliptin/metformín hýdróklóríð fánlegt í styrkleikunum 50 mg af sitagliptíni og 850 mg af metformín hýdróklóríði eða 1.000 mg af metformín hýdróklóríði.

Allir sjúklingar eiga að halda áfram á ráðlögðu mataræði með hæfilegri dreifingu á kolvetnisneyslu yfir daginn.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði [GFR]  $\geq 60$  ml/mín.). Mæla skal gaukulsíunarhraða (GFR) áður en meðferð með lyfjum sem innihalda metformín er hafin og að minnsta kosti árlega eftir það. Hjá sjúklingum í aukinni hættu á frekari versnun á nýrnastarfsemi og hjá öldruðum skal meta nýrnastarfsemi oftar, t.d. á 3-6 mánaða fresti.

Æskilegt er að skipta daglega hámarksskammtinum af metformíni í 2-3 skammta á dag. Endurmeta skal þá áhættuþætti sem geta aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.4) áður en íhugað er að byrja meðferð með metformíni hjá sjúklingum með gaukulsíunarhraða  $< 60$  ml/mín.

Ef enginn hentugur styrkleiki sitagliptín/metformín hýdróklóríð er í boði skal nota stök lyf með einu virku efni í stað samsetts lyfs í ákveðnum skömmtum.

Gaukulsíunarhraði ml/mín.	Metformín	Sitagliptín
60-89	Hámarksdagsskammtur er 3.000 mg. Hugsanlega þarf að minnka skammta í tengslum við versnandi nýrnastarfsemi.	Hámarksdagsskammtur er 100 mg.
45-59	Hámarksdagsskammtur er 2.000 mg. Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	Hámarksdagsskammtur er 100 mg.
30-44	Hámarksdagsskammtur er 1.000 mg. Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	Hámarksdagsskammtur er 50 mg.
< 30	Ekki má nota metformín.	Hámarksdagsskammtur er 25 mg.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Sitagliptín/metformín hýdróklóríð má ekki nota hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Aldraðir*

Þar sem metformín og sitagliptín eru skilin út um nýru skal gæta varúðar við notkun sitagliptín/metformín hýdróklóríð með hækkandi aldri. Fylgjast þarf með nýrnastarfsemi til að koma megi í veg fyrir metformíntengda mjólkursýrublóðsýringu, einkum hjá öldruðum (sjá kafla 4.3 og 4.4).

#### *Börn*

Vegna ófullnægjandi verkunar skal ekki nota Sitagliptín/Metformin hydrochloride Accord hjá börnum og unglingum á aldrinum 10 til 17 ára. Upplýsingum sem nú liggja fyrir er lýst í köflum 4.8, 5.1 og 5.2. Sitagliptín/Metformin hydrochloride Accord hefur ekki verið rannsakað hjá börnum yngri en 10 ára.

#### Lyfjagjöf

##### Til inntöku

Sitagliptín/metformín hýdróklóríð á að gefa tvisvar á dag með mat til að draga úr aukaverkunum í meltingarfærum í tengslum við metformín.

### **4.3 Frábendingar**

Sitagliptín/metformín hýdróklóríð er ekki ætlað sjúklingum með:

- ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá kafla 4.4 og 4.8)
- allar gerðir af bráðri efnaskiptablóðsýringu (svo sem mjólkursýrublóðsýring, ketónblóðsýring af völdum sykursýki)
- fordá (pre coma) af völdum sykursýki
- alvarleg nýrnabilun (gaukulsíunarhraði < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.4)
- bráðaástand sem getur breytt nýrnastarfsemi, svo sem:
  - vessaþurrð
  - alvarlega sýkingu
  - lost
  - joðskuggaefni sem gefin hafa verið í æð (sjá kafla 4.4)
- bráðan eða langvinnan sjúkdóm sem getur valdið súrefnisskort í vefjum, svo sem:
  - hjarta- eða öndunarferabilun

- nýlegt hjartadrep
- lost
- skerta lifrarstarfsemi
- bráða áfengiseitrun, áfengissýki
- barn á brjósti

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Almennt

Sitagliptin/metformín hýdróklóríð er ekki ætlað sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og má ekki nota til meðferðar á sykursýkisketónblóðsýringu.

##### Bráð brisbólga

Notkun dípeptidýl peptídasa 4 (DPP-4) hemla hefur verið tengd hættu á að þróa bráða brisbólgu. Upplýsa þarf sjúklinga um dæmigerð einkenni bráðrar brisbólgu: viðvarandi, mikla kvíðverki. Tekið hefur verið eftir hjöðnun brisbólgu eftir að töku sitagliptíns er hætt (með eða án stuðningsmeðferðar), en örsjaldan hefur verið tilkynnt um brisbólgu með blæðingu eða drepri og/eða dauða. Ef grunur leikur á brisbólgu skal hætta töku sitagliptin/metformín hýdróklóríðs og annarra lyfja sem mögulega geta valdið brisbólgu; ef bráð brisbólga hefur verið staðfest skal ekki hefja meðferð með sitagliptin/metformín hýdróklóríð að nýju. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um brisbólgu.

##### Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring, sem kemur örsjaldan fyrir en er alvarlegur efnaskiptakvilli, kemur oftast fram við bráða versnandi nýrnastarfsemi eða hjarta- og öndunarfarasjúkdóma eða blóðsýkingu. Þegar bráð versnun nýrnastarfsemi á sér stað safnast metformín upp og eykur hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Ef um vöskvort er að ræða (alvarlegan niðurgang eða uppköst, hita eða skerta inntöku vökva) skal hætta tímabundið meðferð með metformíni og ráðlagt er að hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá metformín þegar hefja á meðferð með lyfjum sem geta valdið bráðri skerðingu á nýrnastarfsemi (t.d. blóðþrýstingslækkandi lyf, þvagræsilyf og bólgueyðandi verkjalyf). Aðrir áhættuþættir mjólkursýrublóðsýringar eru óhófleg áfengisneysla, skert lifrarstarfsemi, óviðunandi stjórn á sykursýki, ketóneitrun, langvarandi fasta og hvers kyns ástand sem tengist súrefnisskortri í vefjum, sem og samhliðanotkun lyfja sem geta valdið mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Upplýsa skal sjúklinga og/eða umönnunaraðila um hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Mjólkursýrublóðsýring einkennist af mæði (e. acidotic dyspnoea), kvíðverkjum, sinadrætti og hitalækkun sem síðan fylgir dá. Ef grunur leikur á þessum einkennum ætti sjúklingurinn að hætta að taka metformín og leita tafarlaust til læknis. Niðurstöður greininga á rannsóknarstofu sýna fram á lækkað sýrustig blóðs (< 7,35), hækkuð mjólkursýrugildi í plasma (> 5 mmól/l) og aukið hlutfall anjóna-bils og laktats/pýruvats.

##### Nýrnastarfsemi

Mæla skal gaukulsúnarhraða áður en meðferð er hafin og reglulega eftir það (sjá kafla 4.2).

Sitagliptin/metformín hýdróklóríð er ekki ætlað sjúklingum með gaukulsúnarhraða < 30 ml/mín. Og hætta skal meðferð tímabundið þegar um er að ræða ástand sem hefur áhrif á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

## Blóðsykursfall

Sjúklingar sem fá sitagliptín/metformín hýdróklóríð ásamt súlfonýlúrealyfi eða með insúlíni geta átt blóðsykursfall á hættu. Því getur verið þörf á að lækka skammtinn af súlfonýlúrealyfinu eða insúlíninu.

## Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um alvarleg ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín. Meðal þessara viðbragða eru bráðaofnæmi, ofsabjúgur og húðsjúkdómar með skinnflagnungi þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni. Einkennin komu fram innan fyrstu 3 mánaða eftir að meðferð með sitagliptíni hófst og var tilkynnt um sum þeirra eftir fyrsta skammtinn. Leiki grunur á ofnæmisviðbrögðum á að stöðva meðferð með sitagliptín/metformín hýdróklóríð, meta aðrar hugsanlegar ástæður fyrir atvikinu og hefja aðra sykursýkismeðferð (sjá kafla 4.8).

## Blöðrusóttarlíki

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá blöðrusóttarlíki hjá sjúklingum sem taka DPP-4 hemla, þ.m.t. sitagliptín. Hætta skal notkun sitagliptín/metformín hýdróklóríð ef grunur er um blöðrusóttarlíki.

## Skurðaðgerðir

Við skurðaðgerð með svæfingu, mænu- eða utanbastsdeyfingu, verður að gera hlé á meðferð með sitagliptín/metformín hýdróklóríði. Meðferðina skal ekki hefja að nýju fyrr en 48 klukkustundum eftir aðgerð eða þegar sjúklingur getur nærst á ný og að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og að hún sé stöðug.

## Gjöf joðskuggaefna

Lyfjagjöf joðskuggaefna í æð getur leitt til nýrakvilla af völdum skuggaefnis sem leiðir til metformínuppsöfnunar og aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun metformíns og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug, (sjá kafla 4.3 og 4.5).

## Breytingar á sjúkdómsástandi sjúklinga sem áður voru með sykursýki af tegund 2 í jafnvægi

Ef sjúklingur með sykursýki af tegund 2 sem hefur verið í jafnvægi með sitaglipti/metformín hýdróklóríð þróar með sér frávik frá rannsóknastofugildum eða klínísk veikindi (einkum óljós og illa skilgreind veikindi) á að meta með hraði hvort vísbendingar séu um ketónblóðsýringu eða mjólkursýrublóðsýringu. Mat þetta á að taka til blóðsalta og ketóna í sermi, blóðsykurs og blóðgilda sýrustigs, laktats, pýrúvats og metformíns í blóði ef þurfa þykir. Komi fram annað hvort form blóðsýringar verður að stöðva meðferð tafarlaust og gera aðrar viðeigandi ráðstafanir til leiðréttingar.

## Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Samhliða lyfjagjöf endurtekinna skammta af sitagliptíni (50 mg tvisvar á dag) og metformíni (1.000 mg tvisvar á dag) olli ekki teljandi breytingum á lyfjahvörfum sitagliptíns eða metformíns hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum fyrir sitagliptín/metformín hýdróklóríð hafa ekki verið gerðar; þó hafa slíkar rannsóknir verið gerðar á hvoru virku efni um sig, sitagliptíni og metformíni.

## Ekki er mælt með samhliða notkun

### *Áfengi*

Áfengiseitrun tengist aukinni hættu á mjólkursýrublóðsýringu, einkum í þeim tilvikum sem um föstu, vannæringu eða skerta lifrarástærsemi er að ræða.

### *Joðskuggaefni*

Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun metformíns og ekki hefja notkun á ný fyrir en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnarástærsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug, (sjá kafla 4.3 og 4.4).

## Samsetningar sem krefjast varúðar við notkun

Sum lyf geta haft neikvæð áhrif á nýrnarástærsemi, sem getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu, t.d. bólgueyðandi verkjalyf, þar með taldir sértækir cýkló-oxýgenasa (COX) II-hemlar, ACE-hemlar, angítensín II-blokkar og þvagræsilyf, einkum hávirkni þvagræsilyf. Nauðsynlegt er að fylgjast náið með nýrnarástærsemi þegar notkun slíkra lyfja samhliða metformíni er hafin eða við samhliða notkun þeirra og metformíns.

Samhliðanotkun lyfja sem hafa áhrif á almenna ástærsemi nýrnarpípla sem kemur við sögu í brotthvarfi metformíns (t.d. lífræn katjónísk flutningsprótein-2 [OCT2]/MATE hemlar (multidrug and toxin extrusion inhibitors), svo sem ranolazin, vandetanib, dolutegravir og címetidín) gætu aukið altæka útsetningu fyrir metformíni og geta aukið hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Íhuga skal ávinning og áhættu samhliðanotkunar. Íhuga skal náið eftirlit með blóðsykri, skammtaaðlögun innan ráðlagðra skammta og breytingar á meðferð sykursýki þegar slík lyf eru gefin samhliða.

Sykursterar (sem gefnir eru til inntöku og staðbundið), beta-2-örvar og þvagræsilyf hafa áhrif til hækkunar blóðsykurs. Upplýsa á sjúklinginn um þetta og herða eftirlit með blóðsykri, einkum í upphafi meðferðar, þegar slík lyf eru annars vegar. Ef þurfa þykir á að aðlaga skammt lyfsins við blóðsykurshækkun meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og þegar henni lýkur.

ACE-hemlar geta lækkað blóðsykursgildi. Ef nauðsyn krefur á að aðlaga skammt blóðsykurslækkandi lyfsins meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og þegar henni lýkur.

## Áhrif annarra lyfja á sitagliptín

*In vitro* og klínísk gögn sem greint verður frá hér á eftir, benda til þess að ólíklegt sé að klínískt mikilvægar milliverkanir við önnur lyf verði við samhliða lyfjagjöf.

*In vitro* rannsóknir bentu til að það ensím sem helst ber ábyrgð á hinu takmarkaða umbroti sitagliptíns sé CYP3A4, ásamt CYP2C8. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnarástærsemi gegna umbrot, þ.m.t. umbrot með CYP3A4, ekki lykilhlutverki við úthreinsun sitagliptíns. Umbrot geta gegnt stærra hlutverki þegar um brotthvarf sitagliptíns hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnarástærsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi er að ræða. Þess vegna er líklegt að öflugir CYP3A4 hemlar (þ.e. ketókónazól, ítrakónazól, ritónavír, klarítrómýcín) geti breytt lyfjahvarfaeiginleikum sitagliptíns hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnarástærsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi. Áhrif öflugra CYP3A4 hemla hjá sjúklingum með skerta nýrnarástærsemi hafa ekki verið metin í klínískri rannsókn.

*In vitro* rannsóknir á flutningspróteinum sýndu að sitagliptín er ensímhvarfefni p-glykópróteins og flutningspróteins fyrir neikvætt hlaðnar lífrænar jónir (organic anion transporter-3, OAT3). Próbenesíð hamlar OAT3 miðluðum flutningi sitagliptíns *in vitro*, þó hættan á klínískt mikilvægum milliverkunum sé talin lítil. Samhliða notkun OAT3 hemla hefur ekki verið metin *in vivo*.

*Cíklósporín*: Gerð var rannsókn til að meta áhrif cíklósporíns, sem er öflugur p-glykóprótein hemill, á lyfjahvörf sitagliptíns. Samhliða lyfjagjöf á stökum 100 mg skammti af sitagliptíni til inntöku og stökum 600 mg cíklósporín skammti til inntöku jók AUC sitagliptíns um u.þ.b. 29% og hámarksþéttni sitagliptíns í plasma um u.þ.b. 68%. Þessar breytingar á lyfjahvörfum sitagliptíns voru ekki taldar

klínískt marktækar. Engin marktæk breyting varð á nýrnaúthreinsun sitagliptíns. Þess vegna er ekki að búast við marktækum milliverkunum við aðra p-glykóprótein hemla.

#### Áhrif sitagliptíns á önnur lyf

*Dígoxín:* Sitagliptín hafði smávægileg áhrif á plasmabéttni dígoxíns. Samhliða gjöf 0,25 mg af dígoxíni og 100 mg af sitagliptíni daglega í 10 daga, jók AUC gildi dígoxíns í plasma um 11% og hámarksþéttu dígoxíns í plasma um 18% að meðaltali. Ekki er mælt með skammtaaðlögun dígoxíns. Þó skal fylgjast með sjúklingum sem eiga dígoxíneitrun á hættu með tilliti til þessara atriða þegar sitagliptín og dígoxín eru gefin samhliða.

*In vitro* upplýsingar benda til að sitagliptín hamli hvorki né örvi CYP450 samsætuensím. Engar marktækar breytingar á lyfjahvörfum metformíns, glýbúríðs, símvastatíns, rósíglítazóns, warfaríns eða getnaðarvarnarlyfja til inntöku urðu af völdum sitagliptíns í klínískum rannsóknum sem bendir til þess *in vivo* að sitagliptín hafi litla tilhneigingu til að valda milliverkunum við hvarfefni CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og lífræn katjóna flutningsprótein (organic cationic transporter, OCT). Sitagliptín getur verið vægur hemill á p-glykóprótein *in vivo*.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun sitagliptíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun við gjöf stórra skammta af sitagliptíni (sjá kafla 5.3).

Takmarkað magn gagna bendir til þess að ekki séu tengsl á milli notkunar á metformíni á meðgöngu og hættu á meðfæddri vansköpun. Dýrarannsóknir með metformíni benda ekki til skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá jafnframt kafla 5.3).

Ekki skal nota Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord á meðgöngu. Ef kona vill verða barnshafandi eða ef þungun á sér stað, á að stöðva meðferð og skipta yfir í insúlínmeðferð hjá sjúklingnum eins fljótt og auðið er.

#### Brjóstgjöf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á mjólkandi dýrum varðandi virk efni lyfsins í sameiningu. Í rannsóknum á hvoru virku efni um sig skiljast bæði sitagliptín og metformín út í mjólk hjá mjólkandi rottum. Metformín skilst út í brjóstamjólk í litlu magni. Ekki er vitað hvort sitagliptín skilst út í brjóstamjólk. Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord má því ekki nota hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.3).

#### Frjósemi

Upplýsingar úr dýrarannsóknum benda ekki til þess að meðferð með sitagliptíni hafi áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi varðandi menn.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar skal taka tillit til þess við akstur og stjórnun véla að greint hefur verið frá sundli og svefndruna við notkun sitagliptíns.

Auk þess á að vara sjúklinga við hættunni á blóðsykursfalli þegar sitagliptin/metformín hýdróklóríð er notað ásamt súlfónýlúrealyfi eða með insúlíni.



## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt um öryggi lyfs

Engar klínískar rannsóknir á meðferð með sitagliptin/metformín hýdróklóríð töflum hafa verið gerðar, en sýnt hefur verið fram á jafngildi sitagliptin/metformín hýdróklóríð við sitagliptín og metformín í samhliða gjöf (sjá kafla 5.2). Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. brisbólgu og ofnæmisviðbrögðum. Greint hefur verið frá blóðsykursfalli við notkun ásamt súlfonýlúrealyfi (13,8%) og insúlíni (10,9%).

### Aukaverkanir taldar upp í töflu

#### *Sitagliptin og metformín*

Aukaverkanir eru taldar upp hér fyrir neðan samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og heildartíðni (tafla 1). Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

**Tafla 1: Tíðni aukaverkana sem komu fram í klínískum samanburðarrannsóknum sitagliptíns og metformíns einum sér við lyfleysu og við notkun eftir markaðssetningu**

Aukaverkun	Tíðni aukaverkunar
<b>Blóð og eitlar</b>	
blóðflagnafæð	Mjög sjaldgæfar
<b>Ónæmiskerfi</b>	
ofnæmisviðbrögð þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð*, †	Tíðni ekki þekkt
<b>Efnaskipti og næring</b>	
blóðsykursfall†	Algengar
<b>Taugakerfi</b>	
svefndrungi	Sjaldgæfar
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
millivefslungna-sjúkdómur*	Tíðni ekki þekkt
<b>Meltingarfæri</b>	
niðurgangur	Sjaldgæfar
ógleði	Algengar
vindgangur	Algengar
hægðatregða	Sjaldgæfar
verkur ofarlega í kvið	Sjaldgæfar
uppköst	Algengar
bráð brisbólga*, †, ‡	Tíðni ekki þekkt
brisbólga með blæðingu og drepi, banvæn og ekki banvæn*, †	Tíðni ekki þekkt
<b>Húð og undirhúð</b>	
ofsabjúgur*, †	Tíðni ekki þekkt
útbrot*, †	Tíðni ekki þekkt
ofsakláði*, †	Tíðni ekki þekkt
æðabólga í húð*, †	Tíðni ekki þekkt
húðsjúkdómar með skinnflagnungi þ.m.t. Stevens- Johnson heilkenni*, †	Tíðni ekki þekkt
blöðrusóttarlíki*	Tíðni ekki þekkt

<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	
liðverkir*	Tíðni ekki þekkt
vöðvaverkir*	Tíðni ekki þekkt
verkur í útlím*	Tíðni ekki þekkt
bakverkur*	Tíðni ekki þekkt
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
skert nýrnastarfsemi*	Tíðni ekki þekkt
bráð nýrnabilun*	Tíðni ekki þekkt

\*Aukaverkanir sem greint var frá við eftirlit eftir markaðssetningu.

†Sjá kafla 4.4.

‡ Sjá TECOS rannsókn á öryggi með tilliti til hjarta og æða hér fyrir neðan.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

Sumar aukaverkanir komu oftast fram í rannsóknum á samsettri meðferð með sitagliptíni og metformíni ásamt öðrum sykursýkislyfjum en í rannsóknum með sitagliptíni og metformíni einum sér. Það voru m.a. blóðsykursfall (mjög algengar með súlfonýlúrealyfi eða insúlíni), hægðatregða (algengar með súlfonýlúrealyfi), útlægur bjúgur (algengar með píoglitazóni) og höfuðverkur og munnþurrkur (sjaldgæfar með insúlíni).

#### *Sitagliptín*

Í rannsóknum á einlyfjameðferð með sitagliptíni 100 mg, sem gefið var einu sinni á dag eitt sér samanboreð við lyfleysu, voru þær aukaverkanir sem greint var frá höfuðverkur, blóðsykursfall, hægðatregða og sundl.

Hjá þessum sjúklingum voru aukaverkanir sem tilkynnt var um án tillits til orsakasambands við lyfið sem komu fyrir hjá a.m.k. 5% sjúklinga, sýkingar í efri hluta öndunarvegjar og nefkoxsbólga. Að auki var greint frá slitgigt og verkjum í útlímum, tíðnin var sjaldgæf (> 0,5% hærrí hjá þeim sjúklingum sem fengu sitagliptín en hjá samanburðarhópnum).

#### *Metformín*

Alengt var að greint væri frá einkennum frá meltingarfærum í klínískum rannsóknum og við notkun metformíns eftir markaðssetningu. Einkenni frá meltingarfærum svo sem ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkur og lystarleysi koma oftast fyrir í upphafi meðferðar og ganga yfirleitt til baka af sjálfu sér. Aðrar aukaverkanir sem tengjast metformíni eru málmbragð (algengt); mjólkursýrublóðsýring, truflanir á lifrarstarfsemi, lifrabólga, ofsakláði, roðapott og kláði (mjög sjaldgæft). Langtímameðferð með metformíni hefur verið tengd minna frásogi B<sub>12</sub>-vítamíns sem getur örsjaldan valdið klínískt marktækum B<sub>12</sub>-vítamínskorti (t.d. risakímfrumnablóðleysi (megaloblastic anemia)). Tíðniflokkar byggjast á þeim upplýsingum úr samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir metformín sem fáanleg er hjá Evrópusambandinu.

### Börn

Í klínískum rannsóknum með sitagliptín/metformín hýdróklóríði hjá börnum með sykursýki af tegund 2 á aldrinum 10 til 17 ára voru aukaverkanir almennt sambærilegar við aukaverkanir hjá fullorðnum. Hjá börnum sem voru á insúlín bakgrunnsmeðferð eða ekki tengdist sitagliptín aukinni hættu á blóðsykursfalli.

#### *TECOS rannsókn á öryggi með tilliti til hjarta og æða*

Í TECOS rannsókn (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) fengu 7.332 sjúklingar sitagliptín 100 mg á sólarhring (eða 50 mg á sólarhring ef upphafsgildi áætlaðs gaukulsíunarhraða (eGFR) var  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>) og 7.339 sjúklingar fengu lyfleysu í hópnum samkvæmt meðferðaráætlun. Báðar meðferðirnar voru viðbót við hefðbundna grunnmeðferð fyrir HbA<sub>1c</sub> og áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma. Heildartíðni alvarlegra aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín var svipuð og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Hjá sjúklingum sem notuðu insúlín og/eða sulfonýlúrea í upphafi meðferðar og samkvæmt meðferðaráætlun var tíðni alvarlegrar blóðsykurslækkunar 2,7% hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín og 2,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu; hjá sjúklingum sem notuðu ekki insúlín og/eða sulfonýlúrea í upphafi meðferðar var tíðni alvarlegrar blóðsykurslækkunar 1,0% hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín og 0,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðni staðfestrar brisbólgu var 0,3% hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín og 0,2% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Í klínískum samanburðarrannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum voru allt að 800 mg af sitagliptíni gefin í einum skammti. Í einni rannsókn með 800 mg skammti af sitagliptíni kom fram minni háttar lenging á QTc-bili sem ekki er talið hafa klíníska þýðingu. Engin reynsla er af stærri skömmtum en 800 mg í klínískum rannsóknum. Í 1. stigs fjölskammtarannsóknum varð ekki vart við neinar skammtaháðar klínískar aukaverkanir þegar sitagliptín var gefið í allt að 600 mg skömmtum á dag í 10 daga og 400 mg á dag í allt að 28 daga.

Mjög mikil ofskömmun metformíns (eða samhliða hætta á mjólkursýrublóðsýringu) getur valdið mjólkursýrublóðsýringu sem kallar á tafarlausa lækniástoð og sjúkrahúsinnlögn. Árangursríkasta aðferðin við að fjarlægja laktat og metformín er blóðskilun.

Í klínískum rannsóknum voru u.þ.b. 13,5% af skammtinum fjarlægð með blóðskilun á 3 til 4 klukkustundum. Íhuga má langtíma blóðskilun ef klínísk ástæða er til. Ekki er vitað hvort sitagliptín skilst út með kviðskilun.

Komi til ofskömmunar er mælt með hefðbundnum stuðningsaðgerðum, t.d. að fjarlægja það efni sem ekki hefur frásogast úr meltingarveginum, hafa klínískt eftirlit með sjúklingnum (þ.á.m. að taka hjartalínurit) og veita stuðningsmeðferð ef þess er þörf.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf, blóðsykurslækkandi lyf til inntöku, í blöndum, ATC flokkur: A10BD07

Sitaglipitin/Metformin Hydrochloride Accord er blanda tveggja blóðsykurslækkandi lyfja með samlegðaráhrif til að bæta stjórnun á blóðsykri hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2: sitagliptín sem er dípeptýl peptíðasa 4 (DPP-4) hemill og metformín hýdróklóríð sem tilheyrir flokki bígúaníða.

#### Sitagliptín

##### *Verkunarháttur*

Sitagliptín er til inntöku og er öflugur og mjög sértækur hemill á dípeptýl peptíðasa 4 (DPP-4) ensímið til meðferðar við sykursýki af tegund 2. DPP-4 hemlarnir eru lyfjaflokkur sem verka sem inkretíneflar (enhancers). Með því að hamla DPP-4 ensíminu hækkar sitagliptín gildi tveggja þekktra, virkra inkretín hormóna, en þau eru glúkagon-líkt peptíð-1 (GLP-1) og glúkósaháð insúlínstýrifjölpeptíð (glucose-dependent insulintropic peptide, GIP). Inkretín eru hluti innra kerfis sem tekur þátt í lífeðlisfræðilegri stjórnun glúkósajafnvægis. Þegar þéttni glúkósa í blóði er eðlileg eða hækkuð, auka GLP-1 og GIP insúlínmyndun og -losun frá betafrumum í brisirtli. Auk þess dregur GLP-1 úr

seytingu glúkagons frá alfafrumum í briskirtli sem leiðir til lækkunar á glúkósaframleiðslu í lifur. Þegar glúkósa-gildi í blóði eru lág er ekki um aukningu á losun insúlíns að ræða og ekki verður bæling á glúkagonseytingu. Sitagliptín er öflugur og mjög sértækur DPP-4 hemill og hamlar ekki nátengdu ensímunum DPP-8 eða DPP-9 við lækningarlega þéttni. Að efnafræðilegri uppbyggingu og lyfjafræðilegri verkun er sitagliptín frábrugðið GLP-1 hliðstæðum, insúlíni, súlfonýlúraelyfjum eða meglitíníðum, bigúaníðum, peroxísóm fjölgunarvirkjuðum gammaviðtaka (PPAR $\gamma$ ) örva, alfa-glúkósídasa hemlum og amýlínhliðstæðum.

Í tveggja daga rannsókn á heilbrigðum einstaklingum, jók sitagliptín eitt sér plasmabéttni virks GLP-1 en metformín eitt sér jók plasmabéttni virks og heildar GLP-1 að svipuðu leyti. Samhliða gjöf sitagliptíns og metformíns hafði samlegðar áhrif á plasmabéttni virks GLP-1. Sitagliptín, en ekki metformín, jók plasmabéttni virks GIP.

#### *Verkun og öryggi*

Í heild bætti sitagliptín blóðsykursstjórnun þegar það var sem einlyfjameðferð eða notað í samsettri meðferð hjá fullorðnum með sykursýki af tegund 2.

Í klínískum rannsóknum bætti sitagliptín blóðsykursstjórnun þegar það var gefið sem einlyfja meðferð og urðu marktækar lækkanir á blóðrauða A1c (HbA1c) og glúkósa á fastandi maga og eftir máltíð. Vart varð við lækkun á fastandi glúkósa í plasma (FPG) eftir 3 vikur, en þá var FPG mælt í fyrsta sinn. Tíðni blóðsykursfalls sem sást hjá sjúklingum á sitagliptíni var svipuð og hjá þeim sem fengu lyfleysu. Líkamsþyngd jókst ekki frá grunnlínu við meðferð með sitagliptíni. Vart varð við bætt auðkenni (surrogate markers) um starfsemi betafrumna, þ.m.t. HOMA- $\beta$ -frumuvirknistuðulsins (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), próinsúlín/insúlín hlutfalls og mælinga á næmni betafrumna í margprófuðu matarþolsprófi (frequently-sampled meal tolerance test).

#### Rannsóknir á sitagliptíni ásamt metformíni

Í 24 vikna klínískri samanburðarrannsókn við lyfleysu til að meta öryggi og virkni þegar sitagliptín 100 mg einu sinni á dag var bætt við metformín sem fyrir var, komu í ljós umtalsverð bætt blóðsykursgildi samanborið við lyfleysu. Breyting frá grunnlínu á líkamsþyngd var svipuð hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín og þeim sem fengu lyfleysu. Í þessari rannsókn var tilkynnt um svipaða tíðni blóðsykursfall hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín og þeim sem fengu lyfleysu.

Í 24 vikna þáttarrannsókn með samanburði við lyfleysu á upphafsmeðferð bætti sitagliptín 50 mg tvisvar á dag ásamt metformíni (500 mg eða 1.000 mg tvisvar á dag) blóðsykursviðmið marktækt miðað við hvort lyf um sig í einlyfja meðferð. Lækkun á líkamsþyngd þegar sitagliptín var gefið ásamt metformíni var svipuð og kom fram þegar metformín var gefið eitt sér eða lyfleysa; engin breyting kom fram frá upphafsgildum hjá sjúklingum á sitagliptíni einu sér. Tíðni blóðsykursfalls var svipuð hjá öllum meðferðarhópum.

#### Rannsókn á sitagliptíni ásamt metformíni og súlfonýlúraelyfi

24 vikna samanburðarrannsókn við lyfleysu var ætlað að meta öryggi og virkni þegar sitagliptín (100 mg einu sinni á dag) var bætt við glimepríð (eitt sér eða ásamt metformíni). Með því að bæta sitagliptíni við glimepríð og metformín varð marktæk framför á blóðsykursviðmiðum. Hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín varð lítils háttar aukning á líkamsþyngd (+1,1 kg) samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

#### Rannsókn á sitagliptíni ásamt metformíni og PPAR $\gamma$ örva

Samanburðarrannsókn með lyfleysu sem tók 26 vikur var ætlað að meta verkun og öryggi sitagliptíns (100 mg einu sinni á dag) ásamt samsetningu af píoglitazóni og metformíni. Með því að bæta sitagliptíni við píoglitazón og metformín fengust marktækt betri blóðsykursgildi. Breytingar á þyngd frá grunnlínu voru svipaðar fyrir sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með sitagliptín miðað við þá sem fengu lyfleysu. Tíðni blóðsykursfalls var einnig svipuð hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín eða lyfleysu.

## Rannsókn á sitagliptíni ásamt metformíni og insúlíni

24 vikna samanburðarrannsókn við lyfleysu var ætlað að meta öryggi og verkun þegar sitagliptín (100 mg einu sinni á dag) var bætt við insúlín (stöðugan skammt í að minnsta kosti 10 vikur) með eða án metformíns (að minnsta kosti 1.500 mg). Hjá sjúklingum sem notuðu forblandað insúlín, var meðaldagsskammtur 79,9 a.e./dag. Hjá sjúklingum sem notuðu ekki forblandað insúlín (miðlungs eða langvirkandi) insúlín var meðaldagsskammtur 44,3 a.e./dag. Rannsóknarniðurstöður 73% sjúklinga sem tóku metformín eru sýndar í töflu 2. Með því að bæta sitagliptíni við insúlín varð marktæk framför á blóðsykursviðmiðum. Ekki reyndist marktæk breyting frá grunnlínu á þyngd sjúklinga í hvorugum hópnum.

**Tafla 2: Niðurstöður úr samanburðarrannsóknum við lyfleysu á langtímablóðsykri (HbA1c) í samsettum meðferðum með sitagliptíni og metformíni\***

Rannsókn	Meðal-grunnlínugildi HbA1c (%)	Meðalbreyting frá grunnlínugildi HbA1c (%)	Lyfleysuleiðrétt meðalbreyting á HbA1c (%) (95% CI)
Sitagliptín 100 mg einu sinni á dag til viðbótar við yfirstandandi metformínmeðferð <sup>o</sup> (N=453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitagliptín 100 mg einu sinni á dag til viðbótar við yfirstandandi meðferð með glimepíríði + metformíni <sup>o</sup> (N=115)	8,3	-0,6 <sup>†</sup>	-0,9 <sup>†,‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptín 100 mg einu sinni á dag sem viðbót við yfirstandandi píoglitazón + metformín meðferð <sup>¶</sup> (N=152)	8,8	-1,2 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-1,0, -0,5)
Sitagliptín 100 mg einu sinni á dag sem viðbót við yfirstandandi insúlín + metformín meðferð <sup>o</sup> (N=223)	8,7	-0,7 <sup>§</sup>	-0,5 <sup>§,‡</sup> (-0,7, -0,4)
Upphafsméðferð (tvisvar á dag) <sup>o</sup> Sitagliptín 50 mg + metformín 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†,‡</sup> (-1,8, -1,3)
Upphafsméðferð (tvisvar á dag) <sup>o</sup> Sitagliptín 50 mg + metformín 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†,‡</sup> (-2,3, -1,8)

\* Allir sjúklingar sem fengu meðferð (greining samkvæmt meðferðaráætlun (an intention-to-treat analysis)).

<sup>†</sup> Greining meðaltals minnstu kvaðrata leiðrétt fyrir undangenginni meðferð við háum blóðsykri, og grunnlínugildi.

<sup>‡</sup> p<0,001 m.v. lyfleysu eða lyfleysu + samsetta meðferð.

<sup>o</sup> HbA1c (%) í 24. viku.

<sup>¶</sup> HbA1c (%) í 26. viku.

<sup>§</sup> Greining meðaltals minnstu kvaðrata leiðrétt fyrir insúlín notkun í heimsókn 1 (forblandað miðað við ekki forblandað [miðlungs- eða langvirkandi], og grunnlínugildi).

Í 52 vikna samanburðarrannsókn á öryggi og virkni þar sem sitagliptín 100 mg einu sinni á dag eða glipizíð (súlfonýlúrealyf) var bætt við einlyfja meðferð með metformíni hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun, lækkaði sitagliptín langtímablóðsykur (HbA1c) svipað og glipizíð (-0,7% meðalbreyting frá grunnlínu í 52. viku, þar sem langtímablóðsykur við grunnlínu var um 7,5% hjá báðum hópum). Meðalskammtur glipizíðs sem notaður var í samanburðarhópnum var 10 mg á dag og u.þ.b. 40% sjúklinga þurftu glipizíðskammt sem var ≤ 5 mg/dag meðan á rannsókninni stóð. Fleiri sjúklingar í sitagliptínhópnum urðu þó að hætta meðferð vegna of lítillar virkni en í glipizíðhópnum. Sjúklingar sem fengu sitagliptín léttust marktækt miðað við upphafsgildi (-1,5 kg), en

sjúklingar sem fengu glipizíð þyngdust marktækt (+1,1 kg). Í þessari rannsókn batnaði próinsúlín/insúlín hlutfallið, en það er viðmiðið um nýtni insúlínmyndunar og -losunar, við sitaglíptínmeðferð, en versnaði við glipizíðmeðferð. Tíðni blóðsykursfalls í sitaglíptínþópnum (4,9%) var marktækt lægri en hjá glipizíðþópnum (32,0%).

Samanburðarrannsókn með lyfleysu á 660 sjúklingum sem tók 24 vikur var ætlað að meta insúlínsparandi verkun og öryggi sitaglíptíns (100 mg einu sinni á dag) sem bætt var við insúlín glargín með eða án metformíns (a.m.k. 1.500 mg) til að efla insúlínmeðferð. Hjá þeim sjúklingum sem tóku metformín var upphafsgildi HbA1c, 8,70% og grunnildisinsúlínskammtur var 37 a.e./dag. Sjúklingar fengu þau fyrirmæli að aðlaga insúlín glargín skammta með tilliti til gilda úr fastandi blóðsykursmælingum úr fingri. Hjá þeim sjúklingum sem tóku metformín í 24. viku var aukningin á insúlíndagsskammti 19 a.e./dag hjá sjúklingum sem fengu sitaglíptín en 24 a.e. hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Lækkun á HbA1c hjá sjúklingum sem fengu sitaglíptín, metformín og insúlín var -1,35% samanborið við -0,90% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, metformín og insúlín, sem nam -0,45% [95% CI: -0,62; -0,29]. Tíðni blóðsykursfalls var 24,9% hjá sjúklingum sem fengu sitaglíptín, metformín og insúlín og 37,8% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, metformín og insúlín. Mismunurinn var aðallega vegna herra hlutfalls sjúklinga í lyfleysuhópnum sem upplifðu 3 eða fleiri tilfelli blóðsykursfalls (9,2 á móti 19,8%). Enginn munur var á tíðni alvarlegs blóðsykursfalls.

## Metformín

### *Verkunarháttur*

Metformín er bígúaníð með blóðsykurslækkandi áhrif, lækkar bæði grunn og eftirmálfíðar glúkósu í plasma. Það örvar ekki insúlínseytingu og veldur því ekki blóðsykursfalli.

Verkunarháttur metformíns getur verið þrenns konar:

- með lækkun á glúkósaframleiðslu í lifur við hömlun á nýmyndun glúkósa og glýkógensundrun
- í vöðva, með því að auka lítillega insúlínnæmi og bæta þannig útlægt upptöku glúkósa og nýtingu
- með því að tefja frásog glúkósa úr smáþörmum

Metformín örvar glýkógenmyndun í frumum með áhrifum á glýkógensyntasa. Metformín eykur flutningsgetu sértækra glúkósaflutningspróteina í himnum (GLUT-1 og GLUT-4).

### *Verkun og öryggi*

Í mönnum hefur metformín góð áhrif á fituefnaskipti, burtséð frá verkuninni á hækkaðan blóðsykur. Sýnt hefur verið fram á þetta við lækningarlega skammta í löngum eða frekar löngum klínískum samanburðarrannsóknum: metformín lækkar heildarkólesteról-, LDLc og magn þriglýseríða.

Í framvirkri, slembiraðaðri rannsókn (UKPDS) hefur verið sýnt fram á langtímaávinning af gaumgæfilegri blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Við greiningu á niðurstöðum fyrir of þunga sjúklinga sem fengu metformín eftir að mataræði eitt sér hafði brugðist kom eftirfarandi í ljós:

- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkistengdum fylgikvillum hjá metformínþópi (29,8 tilvik/1.000 sjúklingaár) miðað við mataræði eitt sér (43,3 tilvik/1.000 sjúklingaár),  $p=0,0023$  og miðað við hópana á einlyfja meðferð með súlfonýlúrealyfi og insúlíni í sameiningu (40,1 tilvik/1.000 sjúklingaár),  $p=0,0034$
- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkistengdum dauðsföllum: metformín 7,5 tilvik/1.000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 12,7 tilvik/1.000 sjúklingaár,  $p=0,017$
- marktækt minni heildarhætta á dauðsföllum í heild: metformín 13,5 tilvik/1.000 sjúklingaár miðað við mataræði eitt sér 20,6 tilvik/1.000 sjúklingaár ( $p=0,011$ ) og miðað við hópana á einlyfja meðferð með súlfonýlúrealyfi og insúlíni í sameiningu 18,9 tilvik/1.000 sjúklingaár ( $p=0,021$ )
- marktækt minni heildarhætta á hjartadrepum: metformín 11 tilvik/1.000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 18 tilvik/1.000 sjúklingaár, ( $p=0,01$ ).

TECOS var slembuð rannsókn með 14.671 sjúklingi, með HbA1c  $\geq$  6,5 til 8,0% ásamt staðfestum hjarta- og æðasjúkdómi og fengu sitagliptín (7.332) 100 mg á sólarhring (eða 50 mg á sólarhring, ef eGFR var í upphafi meðferðar  $\geq$  30 og  $<$  50 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>) eða lyfleysu (7.339) sem viðbót við hefðbundna grunnmeðferð fyrir HbA1c og áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma, samkvæmt meðferðaráætlun. Sjúklingar með eGFR  $<$  30 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup> voru ekki teknir inn í rannsóknina. Rannsóknin náði til 2.004 sjúklinga  $\geq$  75 ára og 3.324 sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (eGFR  $<$  60 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>).

Meðan á rannsókninni stóð var áætlaður heildarmunur á meðaltali (SD) HbA1c hjá sitagliptín- og lyfleysuhópnum 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32, -0,27); p  $<$  0,001.

Aðalendapunktur varðandi hjarta og æðar var samsettur úr fyrsta dauðsfalli af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt, slag sem ekki var banvænt eða sjúkrahúsinnlögn vegna óstöðugrar hjartaangar. Aukaendapunktur vegna hjarta og æða voru m.a. fyrsta dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt, fyrsta tilvik einstakra þátta í samsettu aðalendapunkti, dauðsfall af hvaða orsökum sem er og sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar.

Eftir eftirfylgni í 3 ár (miðgildi) kom í ljós að sitagliptín, sem viðbót við hefðbundna meðferð, jók ekki hættu á alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar eða hættu á sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar borið saman við hefðbundna meðferð án sitagliptín hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (tafla 3).

**Tafla 3: Tíðni samsettra niðurstaðna varðandi hjarta og æðar og lykil aukaniðurstöður**

	Sitagliptín 100 mg		Lyfleysa		Áhættuhlutfall (95% CI)	p-gildi†
	N (%)	Tíðni á hver 100 sjúklingaár*	N (%)	Tíðni á hver 100 sjúklingaár*		
<b>Greining á hópnum samkvæmt meðferðaráætlun</b>						
<b>Fjöldi sjúklinga</b>	<b>7.332</b>		<b>7.339</b>			
<b>Samsettur aðalendapunktur</b> (Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt, slag sem ekki var banvænt eða sjúkrahúsinnlögn vegna óstöðugrar hjartaangar)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	<0,001
<b>Samsettur aukaendapunktur</b> (Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt, slag sem ekki var banvænt)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	<0,001
<b>Aukaniðurstöður</b>						
Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Öll tilvik hjartadreps (banvæn og ekki banvæn)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Öll tilvik slags (banvæn og ekki banvæn)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760

Sjúkrahúsinnlögn vegna ósöðugrar hjartaangar	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Dauðsfall af hvaða orsökum sem er	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

\* Tíðni fyrir hver 100 sjúklingaár er reiknuð sem  $100 \times$  (heildarföldi sjúklinga með  $\geq 1$  tilfelli meðan á æskilegu útsetningartímabili stóð á heildar sjúklingaár við eftirfylgni).

† Byggt á Cox líkani lagskiptu eftir svæðum. Fyrir samsetta endapunkta samsvara p-gildi prófi á jafngildi þar sem leitast er við að sýna að áhættuhlutfall sé minna en 1,3. Fyrir alla aðra endapunkta samsvara p-gildi prófi á mismun á áhættuhlutfalli.

‡ Greining á sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar var aðlöguð að sögu um hjartabilun við upphaf.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á sitagliptín/metformín hýdróklóríð hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Hjá börnum á aldrinum 10 til 17 ára með sykursýki af tegund 2 og ófullnægjandi blóðsykursstjórnun á metformíni með eða án insúlíns var öryggi og verkun af viðbættu sitagliptíni metin í tveimur 54 vikna rannsóknum. Viðbót af sitagliptíni (gefið sem sitagliptín + metformín eða sitagliptín + metformín með forðaverkun) var borin saman við viðbót af lyfleysu við metformín eða metformín með forðaverkun.

Þó að yfirburðir í lækun HbA1c hafi komið fram fyrir sitagliptín + metformín / sitagliptín + metformín með forðaverkun miðað við metformín eftir viku 20 í samandreginni greiningu þessara tveggja rannsókna, var ekki samræmi á niðurstöðum hvorrar rannsóknar fyrir sig. Auk þess kom meiri verkun sitagliptíns + metformíns / sitagliptíns + metformíns með forðaverkun ekki fram í viku 54. Því skal ekki nota sitagliptín/metformín hýdróklóríð hjá börnum á aldrinum 10 til 17 ára vegna ófullnægjandi verkunar (sjá upplýsingar um notkun hjá börnum í kafla 4.2).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Sitagliptín/metformín hýdróklóríð

Í jafngildisrannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum var sýnt fram á að (sitagliptín/metformín hýdróklóríð) samsettar töflur jafngilda samhliða gjöf á hvoru um sig, sitagliptín og metformín hýdróklóríði í töfluformi.

Eftirfarandi staðhæfingar endurspeglar lyfjahvörf hvors virks efnis í sitagliptín/metformín hýdróklóríð um sig.

### Sitagliptín

#### Frásög

Þegar heilbrigðum einstaklingum var gefinn 100 mg skammtur af sitagliptíni, frásogaðist það hratt og hámarksplasmaþéttni (miðgildi  $t_{max}$ ) átti sér stað 1 til 4 klst. eftir inntöku. Meðal AUC í plasma sitagliptíns var  $8,52 \mu\text{M} \cdot \text{klst.}$ , hámarksþéttni 950 nM. Heildaraðgengi sitagliptíns er u.þ.b. 87%. Þar sem fiturík máltíð sem gefin var samtímis sitagliptíni hafði engin áhrif á lyfjahvörf þess, má gefa sitagliptín bæði með mat og milli mála.

AUC sitagliptíns í plasma jókst í hlutfalli við skammtastærð. Þetta gilti ekki fyrir hámarksþéttni og þéttni eftir 24 klst. (hámarksþéttni jókst meira en í hlutfalli við skammt og þéttni eftir 24 klst. jókst minna en í hlutfalli við skammt).

#### Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi er um 198 lítrar hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf á einum 100 mg sitagliptínskammti í bláæð. Afturkræf binding sitagliptíns við plasmaprótein er lág (38%).



### *Umbrot*

Sitagliptín skilst aðallega óbreytt út með þvagi og umbrot er lítið. Um það bil 79% sitagliptíns skiljast út óbreytt í þvagi.

Eftir inntöku á [<sup>14</sup>C]sitagliptínskammti skildust u.þ.b. 16% af geislavirkninni út sem umbrotsefni sitagliptíns. Sex umbrotsefni greindust í hverfandi mæli, en ekki er búist við að efnin taki þátt í DPP-4 hemlavirkni sitagliptíns í plasma. *In vitro* rannsóknir gáfu til kynna að takmarkað umbrot sitagliptíns varð aðallega fyrir tilstilli ensímsins CYP3A4, með hjálp CYP2C8.

*In vitro* niðurstöður sýndu að sitagliptín er ekki hemill CYP samsætuensímanna CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eða 2B6, og örvar ekki CYP3A4 og CYP1A2.

### *Brotthvarf*

Þegar heilbrigðir einstaklingar tóku inn [<sup>14</sup>C]sitagliptín skammt, skildust u.þ.b. 100% af geislavirka skammtinum út í hægðum (13%) eða þvagi (87%) innan einnar viku frá lyfjagjöf. Sýnilegur lokahelmingunartími eftir inntöku á 100 mg skammti af sitagliptíni var u.þ.b. 12,4 klukkustundir. Sitagliptín safnast aðeins fyrir í örliðu magni við endurtekna skammta. Nýrnaúthreinsun var u.þ.b. 350 ml/mín.

Brotthvarf sitagliptíns verður fyrst og fremst við nýrnaútskilnað og með virkri píplaseytingu. Sitagliptín er hvarfefni hOAT-3 (human organic anion transporter-3), sem tekur hugsanlega þátt í brotthvarfi sitagliptíns í nýrum. Klínísk þýðing hOAT-3 í flutningi sitagliptíns hefur ekki verið staðfest. Sitagliptín er einnig hvarfefni p-glykópróteins, sem tekur hugsanlega einnig þátt í miðlun á brotthvarfi sitagliptíns í nýrum. Samt sem áður dró kýklósporín, sem er p-glykóprótein hemill, ekki úr nýrnaúthreinsun sitagliptíns. Sitagliptín er ekki hvarfefni fyrir flutningspróteinin OCT2, OAT1 eða PEPT1/2. *In vitro* reyndist sitagliptín ekki hamla OAT3 (IC<sub>50</sub>=160 µM) eða p-glykóprótein miðluðum flutningi (allt að 250 µM) við þá plasmabéttni sem skiptir máli við meðferð. Í klínískri rannsókn hafði sitagliptín örliðu á plasmabéttni dígoxíns, sem bendir til þess að sitagliptín geti verið vægur hemill p-glykópróteins.

### *Sérstakir sjúklingahópar*

Lyfjahlvörf sitagliptíns hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 voru almennt svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Opin rannsókn á einum skammti var gerð til að meta lyfjahlvörf minnkaðs sitagliptínskammts (50 mg) hjá sjúklingum með langvarandi skerta nýrnastarfsemi á mismunandi stigi samanborið við eðlilega og heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópi. Rannsóknin náði til sjúklinga með vægt, miðlungsmikið og verulega skerta nýrnastarfsemi, sem og sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi í blóðskilun. Auk þess voru áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahlvörf sitagliptíns metin hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og vægt, miðlungsmikið og verulega skerta nýrnastarfsemi (nýrnasjúkdómur á lokastigi meðtalinn) með lyfjahlvorfagreiningu þýðis.

Samanborið við heilbrigðan samanburðarhóp jókst AUC fyrir sitagliptín í plasma u.þ.b. 1,2-falt hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) ≥ 60 til < 90 ml/mín.) og u.þ.b. 1,6-falt hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) ≥ 45 til < 60 ml/mín.). Þar sem aukning að þessu marki er ekki klínískt mikilvæg er skammtaáðlögun ekki nauðsynleg hjá þessum sjúklingum.

AUC fyrir sitagliptín í plasma jókst um það bil 2-falt hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) ≥ 30 til < 45 ml/mín.) og u.þ.b. 4-falt hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) < 30 ml/mín.), sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi í blóðskilun meðtaldir. Sitagliptín hvarf á meðalhraða við blóðskilun (13,5% við 3 til 4 klukkustunda blóðskilun sem byrjaði 4 klukkustundum eftir lyfjagjöf).

### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga sitagliptín hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi  $\leq 9$ ). Engin klínísk reynsla liggur fyrir vegna sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi  $> 9$ ). En þar sem sitagliptín skilst aðallega út í gegnum nýrun er ekki búist við að verulega skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahlvörf sitagliptíns.

#### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun vegna aldurs. Aldur hafði ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf sitagliptíns á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum í niðurstöðum úr I. og II. stigs rannsóknum. Hjá öldruðum einstaklingum (65 til 80 ára) var plasmabéttni sitagliptíns um 19% hærri en hjá yngri einstaklingum.

#### *Börn*

Lyfjahlvörf sitagliptíns (stakir 50 mg, 100 mg eða 200 mg skammtar) voru rannsökuð hjá börnum (á aldrinum 10 til 17 ára) með sykursýki af tegund 2. Hjá þessu þýði var aðlagað AUC fyrir sitagliptín í plasma um það bil 18% lægra samanborið við fullorðna með sykursýki af tegund 2 fyrir 100 mg skammt. Engar rannsóknir á sitagliptíni hafa verið gerðar hjá börnum  $< 10$  ára.

#### *Aðrir sjúklingahópar*

Ekki þarf að aðlaga skammta vegna kyns, kynþáttar eða líkamspýngdarstuðuls (BMI). Þessir eiginleikar höfðu engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf sitagliptíns á grundvelli samsettrar greiningar á lyfjahlvörfum úr I. stigs rannsóknum og þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum samkvæmt gögnum úr I. og II. stigs rannsóknum.

### Metformín

#### *Frásog*

Eftir skammt til inntöku af metformíni næst hámarksþéttni í plasma ( $t_{max}$ ) eftir 2,5 klst. Heildaraðgengi 500 mg metformíntöflu er um 50-60% hjá heilbrigðum einstaklingum. Eftir inntöku var ófrásogað magn sem fannst í hægðum 20-30%.

Eftir gjöf til inntöku er frásog metformíns mettanlegt og ófullkomið. Gengið er út frá að lyfjahlvörf metformínfrásogs séu ekki línuleg. Við venjulega skammta og skammtaáætlanir metformíns næst stöðug plasmabéttni innan 24-48 klst. og er hún yfirleitt undir 1  $\mu\text{g/ml}$ . Í klínískum samanburðarrannsóknum fór hámarksþéttni metformíns í plasma ( $C_{max}$ ) ekki yfir 5  $\mu\text{g/ml}$ , jafnvel við hámarksskammta.

Matur dregur úr magni metformíns og seinkar frásogi lítillega. Eftir að 850 mg skammtur hafði verið gefinn varð vart við 40% lægri hámarksþéttni í plasma, 25% lækun á AUC og 35 mín. lengri tíma þar til hámarksþéttni í plasma var náð. Ekki er vitað um klínískt vægi þessarar lækkunar.

#### *Dreifing*

Próteinbinding í plasma er hverfandi. Metformín fer inn í rauðu blóðkornin. Hámarksþéttni í blóði er lægri en hámarksþéttni í plasma og næst nokkurn veginn á sama tíma. Rauðu blóðkornin auka sennilega dreifingarými. Meðaldreifingarúmmál,  $V_d$  er á bilinu 63-276 l.

#### *Umbrot*

Metformín skilst óbreytt út í þvagi. Engin umbrotsefni hafa greinst í mönnum.

#### *Brotthvarf*

Nýrnaúthreinsun metformíns er 400 ml/mín. og gefur það til kynna að metformín skiljist út með gauksinsun og píplaseytingu. Eftir skammt til inntöku er sýnilegur lokahelmingunartími brotthvarfs um 6,5 klst. Sé nýrnastarfsemi skert minnkar nýrnaúthreinsun í hlutfalli við kreatínínúthreinsun og lengist því helmingunartími brotthvarfs sem leiðir til hækkaðra gilda metformíns í plasma.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Engar dýrarrannsóknir hafa verið gerðar á sitagliptin/metformín hýdróklóríði.

Í 16 vikna rannsókn þar sem hundar voru meðhöndlaðir með metformíni einu sér eða samsettri meðferð með metformíni og sitaglíptíni sáust engin merki eiturvekkunar af þessari samsetningu. Skaðleysismörk (NOEL) í þessari rannsókn var mæld útsetning sitaglíptíns sem var 6 sinnum meiri en hjá mönnum og útsetning metformíns sem var 2,5 sinnum meiri en hjá mönnum.

Eftirfarandi upplýsingar fengust úr rannsóknum sem gerðar voru á hvoru um sig, sitaglíptíni eða metformíni.

### Sitaglíptín

Eituráhrif á nýru og lifur komu fram hjá nagdýrum við almenna útsetningu sem var 58 sinnum meiri en hjá mönnum, en skaðleysismörk voru við útsetningu sem var 19 sinnum meiri en hjá mönnum. Frávik í framtönum komu fram hjá rottum við 67 falda klíniska útsetningu. Skaðleysismörk þessa voru við 58 falda skammta, á grundvelli 14 vikna rannsóknar á rottum. Ekki er vitað um vægi þessara niðurstaðna fyrir menn. Tímabundin meðferðartengd líkamseinkenni, sem sum hver benda til taugaeituráhrifa, svo sem öndun með opinn munn, munnvatnsmyndun, hvít froðukennd uppköst, ósamhæfðar vöðvahreyfingar, skjálfti, minnkuð virkni og/eða álút staða komu fram hjá hundum þegar útsetning var um 23 föld klínísk útsetning fyrir menn. Að auki sást mjög smávægileg eða smávægileg vefjafræðileg hrörnun á beinagrindarvöðvum við skammta sem leiddu til almennrar útsetningar sem nam um 23 faldri útsetningu hjá mönnum. Skaðleysismörk þessara breytinga voru við útsetningu sem var 6 föld klínísk útsetning.

Ekki hefur verið sýnt fram á eituráhrif sitaglíptíns á erfðafni í forklínískum rannsóknum. Sitaglíptín reyndist ekki krabbameinsvaldandi í músum. Hjá rottum kom fram aukin tíðni kirtilæxla og krabbameins í lifur við almenna útsetningu sem jafngilti 58 faldri útsetningu hjá mönnum. Þar sem sýnt hefur verið fram á samsvörun milli eituráhrifa á lifur og æxlismyndunar í lifur hjá rottum, var þessi aukna tíðni lifraræxla hjá rottum líklega til komin vegna langvinnra eituráhrifa í lifur við þennan stóra skammt. Vegna hárra öryggismarka (19 föld við þessi skaðleysismörk) eru þessar æxlisbreytingar ekki taldar skipta máli hjá mönnum.

Engin meðferðartengd áhrif á frjósemi komu fram hjá karlkyns- og kvenkynsrottum sem fengu sitaglíptín fyrir og við þörun.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum komu engar aukaverkanir fram af völdum sitaglíptíns.

Þegar eituráhrif á æxlun voru rannsökuð kom í ljós smávægileg, meðferðartengd tíðniaukning aflögunar á rifbeinum (rifbein vantar, eru vanþroska eða bogin) hjá rottuungum við meiri almenna útsetningu en 29 falda útsetningu manna. Eiturverkanir á móðurdýr komu fram hjá kaninum við meira en 29 falda útsetningu manna. Vegna hárra öryggismarka bendir þetta ekki til marktækrar frjósemishættu fyrir menn. Sitaglíptín skilst í miklum mæli út í spenamjólk hjá rottum (mjólk/plasma hlutfall: 4:1).

### Metformín

Aðrar upplýsingar en klínískar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

örkristallaður sellulósi (E460)  
kalsíumvetnisfosfat  
krosskaramellósa natríum (E468)  
magnesíumsterat (E470b)  
póvídón  
natríumlárýlsúlfat

#### Töfluhúð

pólý(vínýlalkóhól)  
makrógól  
talkúm (E553b)  
títantvíoxíð (E171)  
rautt járnnoxíð (E172)  
svart járnnoxíð (E172) (fyrir 50/1.000 mg eingöngu)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PE/PVDC-álþynnur og ál-álþynnur.  
Pakkingar með 10, 28, 30, 56, 84, 168, 196, 200 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmhúðaðar töflur

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/1.000 mg filmhúðaðar töflur

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. júlí 2022

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Accord Healthcare Polska Sp. Z.o.o.  
Ul Lutomierska 50,  
95-200 Pabianice, Pólland

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**



## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmhúðaðar töflur  
sitagliptín/metformín hýdróklóríð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur sitagliptín hýdróklóríð einhýdrat, sem jafngildir 50 mg af sitagliptíni og 850 mg af metformín hýdróklóríði.

#### 3. HJÁLPAFENI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

10 töflur

28 töflur

30 töflur

56 töflur

84 töflur

168 töflur

196 töflur

200 töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**PVC/PE/PVDC-álþynnur**  
**Ál-álþynnur**

**1. HEITI LYFS**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg töflur  
sitagliptín/metformín hýdróklóríð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Accord

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1.000 mg filmhúðaðar töflur  
sitagliptín/metformín hýdróklóríð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur sitagliptín hýdróklóríð einhýdrat, sem jafngildir 50 mg af sitagliptíni og 1.000 mg af metformín hýdróklóríði.

#### 3. HJÁLPAFENI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

10 töflur

28 töflur

30 töflur

56 töflur

84 töflur

168 töflur

196 töflur

200 töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1.000 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**PVC/PE/PVDC-álþynnur**  
**Ál-álþynnur**

**1. HEITI LYFS**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1.000 mg töflur  
sitagliptín/metformín hýdróklóríð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Accord

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur sitagliptín/metformín hýdróklóríð

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord
3. Hvernig nota á Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

## 1. Upplýsingar um Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord og við hverju það er notað

Lyfið inniheldur tvö mismunandi lyf sem nefnast sitagliptín og metformín.

- sitagliptín tilheyrir flokki lyfja sem kallast DPP-4 hemlar (dípeptíl peptíðasa 4 hemlar).
- metformín tilheyrir lyfjaflokki sem kallast bígúaníð.

Saman vinna þau að því að hafa stjórn á blóðsykursgildum hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Þetta lyf stuðlar að því að auka insúlínmagn sem líkaminn framleiðir eftir máltíð og dregur úr sykurmagninu sem líkaminn framleiðir sjálfur.

Ásamt mataræði og líkamsþjálfunaráætlun stuðlar lyf þetta að lækun blóðsykurs. Þetta lyf má nota eitt sér eða með nokkrum öðrum lyfjum við sykursýki (insúlíni, sulfonýlúrealýfjum eða glítazónlyfjum).

Hvað er sykursýki af tegund 2?

Við sykursýki af tegund 2 myndar líkaminn ekki nægilegt insúlín og það insúlín sem líkaminn myndar hefur ekki nægilega verkun. Líkaminn getur líka myndað of mikinn sykur. Við það safnast sykur (glúkósi) fyrir í blóðinu. Þetta getur leitt til alvarlegs heilsufarsvanda, til dæmis hjartasjúkdóma, nýrnasjúkdóma, blindu og aflimunar.

## 2. Áður en byrjað er að nota Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord

**Ekki má nota Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir sitagliptíni eða metformíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með alvarlega skerta nýrnastarfsemi
- ef þú ert með ómeðhöndlaða sykursýki, til dæmis með alvarlega blóðsykurshækkun (háan blóðsykur), ógleði, uppköst, niðurgang, hratt þyngdartap, mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Hætta á mjólkursýrublóðsýringu“ hér á eftir) eða ketónblóðsýringu. Ketónblóðsýring er ástand þar sem efni sem kallast ketón safnast fyrir í blóði og geta leitt til fordás af völdum sykursýki. Einkennin eru m.a. magaverkur, hröð og djúp öndun, syfja eða óvenjuleg ávaxtalykt af andardrætti
- ef þú ert með alvarlega sýkingu eða þjáist af vökvaskorti

- ef þú ferð í röntgenmyndatöku þar sem þú færð litarefni sprautað í æð. Hætta verður töku þessa lyfs við röntgenmyndatökuna og í tvo daga eftir hana eins og lækurinn ráðleggur, það fer eftir nýrnastarfsemi þinni
- ef þú hefur nýlega fengið hjartaáfall eða ert með alvarlegar blóðrásatruflanir svo sem lost eða öndunarerfiðleika
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm
- ef þú neytir áfengis í óhófi (annaðhvort daglega eða öðru hvoru)
- ef þú ert með barn á brjósti

Ekki á að taka þetta lyf ef eitthvað af þessu á við og ræddu við lækinn um aðrar leiðir til að hafa stjórn á sykursýkinni. Hafðu samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þetta lyf er tekið ef þú ert ekki viss.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Tilkynnt hefur verið um brisbólgu hjá sjúklingum sem hafa tekið þetta lyf (sjá kafla 4).

Ef þú finnur fyrir blöðrumyndun í húðinni getur það verið merki um sjúkdóm sem kallast blöðrusóttarlíki.

Lækurinn gæti beðið þig um að hætta að taka þetta lyf.

### **Hætta á mjólkursýrublóðsýringu**

Þetta lyf getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir, en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring, einkum ef nýrun starfa ekki eðlilega. Hættan á að fá mjólkursýrublóðsýringu eykst einnig þegar um er að ræða ómeðhöndlaða sykursýki, alvarlegar sýkingar, langvarandi föstu eða neyslu áfengis, vökvaskort (sjá nánari upplýsingar hér á eftir), lifrarsjúkdóma og hvers kyns heilsufarsvandamál þar sem hluti líkamans verður fyrir súrefnisskort (svo sem við bráðan alvarlegan hjartasjúkdóm).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu leita ráða hjá læknum.

**Hættu að taka þetta lyf í stuttan tíma ef þú ert með sjúkdóm sem tengja má við vökvaskort (verulegt tap á líkamsvökvum)** svo sem svæsin uppköst, niðurgangur, hiti, mikil útsetning fyrir hita eða ef þú drekkur minni vökva en venjulega. Leitaðu ráða hjá læknum.

**Hættu að taka þetta lyf og hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú færð einhver einkenni mjólkursýrublóðsýringar,** þar sem þetta ástand getur leitt til dás.

Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru m.a.:

- uppköst
- magaverkur (kviðverkur)
- sinadráttur
- almenn vanlíðunartilfinning og mikil þreyta
- öndunarerfiðleikar
- lækkaður líkamshiti og hjartsláttur

Mjólkursýrublóðsýring er neyðarástand sem verður að meðhöndla á sjúkrahúsi.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þetta lyf er tekið:

- ef þú ert með eða hefur verið með sjúkdóm í brisi (m.a. brisbólgu)
- ef þú ert með eða hefur verið með gallsteina, áfengissýki eða mjög há þríglyseríðgildi (tegund fitu) í blóði. Þessi einkenni geta aukið líkur á að fá brisbólgu (sjá kafla 4).
- ef þú ert með sykursýki af tegund 1. Hún er stundum kölluð insúlínháð sykursýki
- ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð við sitagliptíni, metformíni eða þessu lyfi (sjá kafla 4)
- ef þú ert að taka súlfonýlúrealyf eða insúlín, sykursýkislyf ásamt þessu lyfi þar sem blóðsykursgildi geta lækkað (blóðsykursfall). Lækurinn minnkar hugsanlega skammt súlfonýlúrealýfsins eða insúlínsins

Ef þú þarft að fara í stóra skurðaðgerð verðurðu að hætta að taka þetta lyf meðan hún fer fram og í einhvern tíma eftir aðgerðina. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með þessu lyfi.

Hafðu samband við lækninn eða lyfjafræðing áður en þetta lyf er tekið ef ekki liggur ljóst fyrir hvort eitthvað af þessu á við um þig.

Meðan á meðferð með þessu lyfi stendur mun læknirinn athuga nýrnastarfsemina a.m.k. einu sinni á ári eða oftár ef þú ert í hópi aldraðra og/eða ef nýrnastarfsemi þín fer versnandi.

### **Börn og unglingar**

Lyfið er ekki ætlað börnum og unglungum yngri en 18 ára. Það hefur ekki verkun hjá börnum og unglungum á aldrinum 10 til 17 ára. Ekki er vitað hvort lyfið sé öruggt og verki þegar það er notað hjá börnum yngri en 10 ára.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Ef þú þarft að fá inndælingu með skuggaefni sem inniheldur jod í blóðrásina, til dæmis í tengslum við röntgenmyndatöku eða skönnun, verðurðu að hætta að taka þetta lyf fyrir inndælinguna eða þegar hún er framkvæmd. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með þessu lyfi.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Hugsanlega er þörf á fleiri rannsóknum á blóðsykri og nýrnastarfsemi, eða læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum af þessu lyfi. Það er sérstaklega mikilvægt að nefna eftirfarandi:

- lyf (til inntöku, innöndunar eða stungulyf) sem notuð eru við bólgusjúkdómum svo sem astma og liðagigt (barksterar)
- lyf sem auka þvagmyndun (þvagræsilyf)
- lyf notuð til meðferðar við verkjum og bólgum (bólgeyðandi verkjalyf og COX-2-hemlar, svo sem íbúprófen og celekoxíb)
- ákveðin lyf til meðferðar við háum blóðþrýstingi (ACE-hemlar og angíótensín II-blokkar
- sértæk lyf til meðferðar við berkjuastma (beta-adrenhermandi lyf)
- skuggaefni með jodi eða lyf með alkóhóli í
- sum lyf sem notuð eru til að meðhöndla magavandamál svo sem cimetidín
- ranolazin, lyf til meðferðar við hjartaöng
- dolutegravir, lyf til meðferðar við HIV-sýkingu
- vandetanib, lyf til meðferðar við sérstakri tegund af krabbameini í skjaldkirtli (merggerðarkrabbamein í skjaldkirtli)
- dígoxín (lyf við óreglulegum hjartslætti og öðrum hjartasjúkdómum). Það getur þurft að mæla magn dígoxíns í blóðinu ef það er tekið samhliða þessu lyfi.

### **Notkun Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord með áfengi**

Forðast skal óhóflega neyslu áfengis meðan þetta lyf er tekið þar sem það getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Lyfið má ekki nota á meðgöngu eða ef þú ert með barn á brjósti. Sjá kafla 2. Ekki má nota Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord.

### **Akstur og notkun véla**

Lyfið hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um sundl og svefnþröng í tengslum við notkun sitagliptíns, sem gæti haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ef lyfið er tekið ásamt lyfjum sem kallast súlfónýlúrea eða með insúlíni getur það valdið blóðsykursfalli sem haft getur áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla eða vinnu án öruggrar fótfestu.

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig nota á Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- Takið eina töflu:
  - tvisvar á dag til inntöku
  - með mat til að minnka líkur á óþægindum í maga.
- Lækurinn gæti þurft að auka skammtinn til að hafa stjórn á blóðsykrinum.
- Lækurinn kann að ávísa minni skammti ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi.

Þú skalt halda áfram á mataræði þínu sem lækurinn hefur ráðlagt meðan á meðferð með lyfinu stendur og gæta þess að neysla kolvetna dreifist jafnt yfir daginn.

Það er talið ólíklegt að þetta lyf eitt sér geti valdið óeðlilega lágum blóðsykri (blóðsykursfalli). Þegar lyfið er notað ásamt súlfónýlúrealýfi eða insúlíni getur komið fram blóðsykursfall og lækurinn getur þurft að minnka skammt súlfónýlúrealýfsins eða insúlínsins.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Hafðu strax samband við lækinn ef tekinn er stærri skammtur af lyfinu en mælt er fyrir um. Farðu á sjúkrahús ef þú finnur fyrir einkennum mjólkursýrublóðsýringar svo sem kuldatilfinningu eða vanlíðan, alvarlegri ógleði eða uppköstum, magaverk, þyngdartapi af óþekktum orsökum, krampa í vöðvum, eða hröðum andardrætti (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

#### **Ef gleymist að taka Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Ef þú gleymir skammti, skaltu taka hann eins fljótt og þú getur. Ef þú manst ekki eftir því fyrr en komið er að næsta skammti, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og halda áfram að taka lyfið eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt lyfsins til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

#### **Ef hætt er að nota Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Haltu áfram að taka lyfið eins lengi og lækurinn ávísar því til að stuðla að áframhaldandi stjórn á blóðsykrinum. Þú skalt ekki hætta notkun lyfsins án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn. Ef þú hættir að taka þetta lyf getur blóðsykurinn hækkað aftur.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

STÖÐVIÐ notkun þessa lyfs og hafið tafarlaust samband við lækinn ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

- Alvarlegir og langvarandi verkir í kvið (maga svæði) sem gætu leitt út í bakið með eða án ógleði og uppkasta, þar sem þetta gætu verið merki um bólgu í brisi (brísbólgu).

Þetta lyf getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum), en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Ef þú færð þessa aukaverkun skaltu **hætta að taka þetta lyf og hafa**

**tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús**, þar sem mjólkursýrublóðsýring getur leitt til dás.

Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð (tíðni ekki þekkt), þar með talið útbrot, ofsakláða, og þrota í andliti, vörum, tungu og hálsi sem gæti valdið öndunar- eða kyngingarerfiðleikum, skaltu hætta notkun lyfsins og hafa tafarlaust samband við lækinn. Hugsanlegt er að læknirinn ávísi þér ofnæmislyfi við ofnæminu og eða öðru lyfi við sykursýkinni.

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir eftir að sitagliptíni hefur verið bætt við metformín:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum): Lágur blóðsykur, ógleði, vindgangur, uppköst.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum): Magaverkur, niðurgangur, hægðatregða, svefndrungi.

Sumir sjúklingar hafa fengið niðurgang, ógleði, vindgang, hægðatregðu, magaverk og uppköst við upphaf samsettrar meðferðar með sitagliptíni og metformíni (tíðni algengar).

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir við notkun lyfsins ásamt súlfónýlúrealyfi svo sem glímepíríð:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum): Lágur blóðsykur.

Algengar: Hægðatregða.

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir við notkun lyfsins ásamt píoglitazóni:

Algengar: Þroti í höndum eða fótleggjum.

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir við notkun lyfsins ásamt insúlíni:

Mjög algengar: Lágur blóðsykur.

Sjaldgæfar: Munnþurrkur, höfuðverkur.

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir í klínískum rannsóknum þegar sitagliptín (sem er annað lyfið í þessu lyfi) var tekið eitt sér eða við notkun eftir markaðssetningu þessa lyfs eða þegar sitagliptín hefur verið notað eitt sér eða ásamt öðrum sykursýkislyfjum:

Algengar: Lágur blóðsykur, höfuðverkur, sýking í efri öndunarvegi, stíflað nef eða nefrennsli og særindi í hálsi, slitgigt, verkur í handlegg eða fótlegg.

Sjaldgæfar: Sundl, hægðatregða, kláði.

Mjög sjaldgæfar: Fækkun blóðflagna.

Tíðni ekki þekkt: Nýrnasjúkdómar (sem stundum krefjast skilunar); uppköst, liðverkir, vöðvaverkir, bakverkur, millivefslungnasjúkdómur, blöðrusóttarlíki (tegund af blöðrum í húð).

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir þegar metformín var notað eitt sér:

Mjög algengar: Ógleði, uppköst, niðurgangur, magaverkur og lystarleysi. Þessi einkenni geta komið fyrir þegar þú byrjar að taka metformín og hverfa venjulega við áframhaldandi meðferð

Algengar: Málmbragð í munni.

Koma örsjaldan fyrir: Lækkuð gildi B<sub>12</sub>-vítamíns, lifrabólga (sjúkdómur í lifur), ofsakláði, hörundsroði (útbrot) eða kláði.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru sitagliptín og metformín.

#### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

- Hver filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur sitagliptin hýdróklóríð einhýdrat, sem jafngildir 50 mg af sitagliptíni og 850 mg af metformín hýdróklóríði.

#### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

- Hver filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur sitagliptin hýdróklóríð einhýdrat, sem jafngildir 50 mg af sitagliptíni og 1000 mg af metformín hýdróklóríði

- Önnur innihaldsefni eru: Í töflukjarnanum: örkristallaður sellulósi (E460), kalsíumvetisfosfat, krosskaramellósa natríum (E468), magnesíumsterat (E470b), póvídón, natríum lárýlsúlfat. Filmuhúðin inniheldur: pólý(vínýlalkóhól), makrógól, talkúm (E553b), títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172) og svart járnnoxíð (E172) (fyrir 50/1.000 mg eingöngu). Sjá kafla 2 „Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord inniheldur natríum”.

### Lýsing á útliti Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord og pakkningastærðir

#### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Hylkislaga, bleik, filmuhúðuð tafla merkt með „SM2“ á annarri hliðinni og slétt á hinni. Stærð: 20 x 10 mm.

#### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Hylkislaga, rauð, filmuhúðuð tafla merkt með „SM3“ á annarri hliðinni og slétt á hinni. Stærð: 21 x 10 mm.

PVC/PE/PVDC-álþynnur og ál-álþynnur. Pakkningar með 10, 28, 30, 56, 84, 168, 196, 200 filmuhúðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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



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

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.