

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes  
Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur sitagliptīna hidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 50 mg sitagliptīna (sitagliptinum), un 850 mg metformīna hidrohlorīda (metformini hydrochloridum).

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur sitagliptīna hidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 50 mg sitagliptīna (sitagliptinum), un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (metformini hydrochloridum).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Sārtas krāsas, kapsulas formas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu 'SM2' vienā pusē un gludu otru pusi. Izmērs: 20x10 mm.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Sarkanās krāsas, kapsulas formas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu 'SM3' vienā pusē un gludu otru pusi. Izmērs: Garums: 21x10 mm

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušajiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu.

Papildus diētai un fiziskajām aktivitātēm tas ir paredzēts glikēmijas kontroles uzlabošanai pacientiem, kuriem augstākā panesamā metformīna monoterapijas deva nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli, vai pacientiem, kuri jau lieto sitagliptīnu kopā ar metformīnu.

Papildus diētai un fiziskajām aktivitātēm tas ir paredzēts kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu (t.i. trīskārša kombinētā terapija) pacientiem, kuriem augstākā panesamā metformīna monoterapijas deva kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli.

Papildus diētai un fiziskajām aktivitātēm tas ir paredzēts trīskāršā kombinētā terapijā ar peroksisomu proliferāciju aktivējoša gamma receptora (PPAR $\gamma$ ) agonistu (piemēram, tiazolidīndionu) pacientiem, kuriem augstākā panesamā metformīna monoterapijas deva kopā ar PPAR $\gamma$  agonistu nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli.

Papildus diētai un fiziskajām aktivitātēm tas ir paredzēts arī kā papildinājums insulīnam (t.i., trīskārša kombinētā terapija) glikēmijas kontroles uzlabošanai pacientiem, ja stabila insulīna un metformīna monoterapijas deva nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli.

## 4.2. Devas un lietošanas veids

### Devas

Sitagliptīna/metformīna hidrohlorīda antihiperlikēmiskās terapijas deva jāpielāgo katram pacientam individuāli, pamatojoties uz jau esošo dozēšanas režīmu, efektivitāti un panesamību, tomēr nepārsniedzot maksimālo rekomendēto sitagliptīna dienas devu 100 mg.

*Pieaugušie ar normālu nieru darbību (GFĀ  $\geq$  90 ml/min)*

*Pacienti, kuriem augstākā panesamā metformīna monoterapijas deva nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli*

Pacientiem, kuriem pietiekamu kontroli nevar panākt ar metformīna monoterapiju, parastā sākuma deva ir 50 mg sitagliptīna divas reizes dienā (kopējā dienas deva 100 mg) plus jau lietotā metformīna deva.

*Pacienti, kuriem jau lietota sitagliptīna un metformīna kombinācija*

Pacientiem, kuri jau lietojuši sitagliptīnu kopā ar metformīnu, sitagliptīna/metformīna hidrohlorīda sākuma devai jāatbilst jau lietotajām sitagliptīna un metformīna devām.

*Pacienti, kuriem divkāršā terapija ar augstāko panesamo metformīna devu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli.*

Devu ir atbilstoša 50 mg sitagliptīna divas reizes dienā (kopējā dienas deva 100 mg), bet metformīna devai jāatbilst jau lietotajai. Ja sitagliptīna/metformīna hidrohlorīdu lieto kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, lai samazinātu hipoglikēmijas risku, vajadzētu lietot mazāko sulfonilurīnvielas atvasinājuma devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Pacienti, kuriem divkāršā terapija ar augstāko panesamo metformīna devu un PPAR $\gamma$  agonistu nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli.*

Devu ir 50 mg sitagliptīna divas reizes dienā (kopējā dienas deva 100 mg), bet metformīna devai jāatbilst jau lietotajai.

*Pacienti, kuriem divkāršā terapija ar insulīnu un augstāko panesamo metformīna devu nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli.*

Devu ir 50 mg sitagliptīna divas reizes dienā (kopējā dienas deva 100 mg), bet metformīna devai jāatbilst jau lietotajai. Ja sitagliptīna/metformīna hidrohlorīdu lieto kopā ar insulīnu, lai samazinātu hipoglikēmijas risku, vajadzētu lietot mazāko insulīna devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metformīna devu dažādībai sitagliptīns/metformīna hidrohlorīds ir pieejams ar stiprumu 50 mg sitagliptīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda vai 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

Visiem pacientiem jāturpina ievērot noteiktā diēta, nodrošinot adekvātu ogļhidrātu daudzuma sadalījumu dienas laikā.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (ar glomerulārās filtrācijas ātrumu (GFĀ)  $\geq$  60 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas ar metformīnu saturošām zālēm un vismaz reizi gadā ārstēšanas periodā. Pacientiem ar paaugstinātu nieru darbības traucējumu progresēšanas risku un gados vecākiem cilvēkiem nieru darbība jānovērtē biežāk, piemēram, reizi 3–6 mēnešos.

Maksimālo metformīna dienas devu vajadzētu sadalīt 2–3 dienas devās. Pacientiem ar GFĀ  $<$  60 ml/min pirms metformīna lietošanas sākšanas jāpārskata faktori, kas var palielināt laktacidozes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja nav pieejams atbilstoša stipruma sitagliptīns/metformīna hidrohlorīds, jāizmanto atsevišķi monokomponenti, nevis fiksētas devas kombinācija.

GFĀ ml/min	Metformīns	Sitagliptīns
60-89	Maksimālā dienas deva ir 3 000 mg. Ja nieru darbība pasliktinās, jāapsver devas samazināšana.	Maksimālā dienas deva ir 100 mg.
45-59	Maksimālā dienas deva ir 2 000 mg. Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	Maksimālā dienas deva ir 100 mg.
30-44	Maksimālā dienas deva ir 1 000 mg. Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	Maksimālā dienas deva ir 50 mg.
< 30	Metformīns ir kontrindicēts.	Maksimālā dienas deva ir 25 mg.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Sitagliptīnu/metformīna hidrohlorīdu nedrīkst lietot pacienti ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Gados vecāki pacienti*

Tā kā metformīns un sitagliptīns izdalās caur nierēm, sitagliptīns/metformīna hidrohlorīds piesardzīgi jālieto gados vecākiem pacientiem. Ja nepieciešams, jākontrolē nieru funkcija, lai izvairītos no metformīna izraisītās laktacidozes, īpaši gados vecākiem pacientiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Nepietiekamas efektivitātes dēļ Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord nevajadzētu lietot 10–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem. Šobrīd pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā. Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord nav pētīts pediātriskiem pacientiem līdz 10 gadu vecumam.

#### Lietošanas veids

##### Iekšķīgai lietošanai

Sitagliptīns/metformīna hidrohlorīds jālieto divas reizes dienā ēšanas laikā, lai samazinātu ar metformīna lietošanu saistītās kuņģa- zarnu trakta nevēlamās blakusparādības.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Sitagliptīns/metformīna hidrohlorīds ir kontrindicēts pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu);
- jebkuru no akūtas metaboliskās acidozes veidiem (piemēram, laktacidoze, diabētiskā ketoacidoze);
- diabēta pirmskomas stāvokli;
- smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 30 ml/min) (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- akūtiem stāvokļiem, kas varētu ietekmēt nieru funkciju, tādiem kā:
  - dehidratācija,
  - smaga infekcija,
  - šoks,
  - jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana intravaskulāri (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- akūtu vai hronisku slimību, kas varētu izraisīt audu hipoksiju, tādu kā:
  - sirds vai elpošanas mazspēja,
  - nesens miokarda infarkts,
  - šoks;
- aknu darbības traucējumiem;
- akūtu alkoholu intoksikāciju, alkoholismu;

- barošana ar krūti.

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

##### Vispārējie

Sitagliptīnu/metformīna hidrochlorīdu nedrīkst lietot pacienti ar 1. tipa cukura diabētu un to nedrīkst lietot diabētiskās ketoacidozes ārstēšanai.

##### Akūts pankreatīts

DPP-4 inhibitoru lietošana ir bijusi saistīta ar akūta pankreatīta attīstības risku. Pacienti ir jāinformē par akūtam pankreatītam raksturīgo simptomu: pastāvīgām, stiprām sāpēm vēderā. Pēc sitagliptīna lietošanas (kopā ar uzturošo terapiju vai bez tās) pārtraukšanas novērota izveseļošanās no pankreatīta, bet ļoti retos gadījumos ziņots par nekrotizējošo vai hemorāģisko pankreatītu un/vai nāvi. Ja pastāv aizdomas par pankreatītu, sitagliptīna/metformīna hidrochlorīda un citu iespējami saistīto zāļu lietošana ir jāpārtrauc, ja ir apstiprināts akūts pankreatīts, sitagliptīna/metformīna hidrochlorīda lietošanu nedrīkst atsākt. Pacientiem, kam anamnēzē ir pankreatīts, jāievēro piesardzība.

##### Laktacidoze

Laktacidoze ir ļoti reta, bet nopietna metaboliska komplikācija, ko visbiežāk novēro akūtas nieru darbības pavājināšanās, kardiorespiratoras slimības vai sepses gadījumā. Akūtas nieru darbības pavājināšanās gadījumā notiek metformīna uzkrāšanās, kas paaugstina laktacidozes risku.

Dehidratācijas (smagas vemšanas vai caurejas, drudža vai samazinātas šķidruma uzņemšanas) gadījumā metformīna lietošana īslaicīgi jāpārtrauc un ieteicams sazināties ar veselības aprūpes speciālistu.

Pacientiem, kuri lieto metformīnu, jāievēro piesardzība, sākot terapiju ar zālēm, kas var ietekmēt nieru darbību (piemēram, antihipertensīviem līdzekļiem, diurētiskiem līdzekļiem un NSPL). Citi laktacidozes riska faktori ir pārmērīga alkohola lietošana, aknu mazspēja, nepietiekami kontrolēts cukura diabēts, ketoze, ilgstoša badošanās, visi stāvokļi, kas saistīti ar hipoksiju, kā arī vienlaikus lietotas zāles, kas varētu izraisīt laktacidozi (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti un/vai aprūpētāji jāinformē par laktacidozes risku. Laktacidozei raksturīga acidotiska aizdusa, sāpes vēderā, muskuļu krampji, astēnija un hipotermija, kam seko koma. Ja ir aizdomas par laktacidozes simptomiem, pacientam jāpārtrauc metformīna lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Diagnosticējošos laboratorijas testos vēro pazeminātu pH līmeni asinīs (<7,35), paaugstinātu laktātu līmeni plazmā (>5 mmol/l) un palielinātu anjonu starpību un laktāta/piruvāta attiecību.

##### Nieru funkcija

GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas un regulāri ārstēšanas periodā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Sitagliptīna/metformīna hidrochlorīda lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar GFĀ <30 ml/min, un tā ir īslaicīgi jāpārtrauc, ja konstatēti stāvokļi, kas var ietekmēt nieru darbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Hipoglikēmija

Pacientiem, kuri lieto sitagliptīnu/metformīna hidrochlorīdu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai ar insulīnu, var būt hipoglikēmijas risks. Tādēļ varētu būt nepieciešams samazināt sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devu.

##### Paaugstinātas jutības reakcijas

Periodā pēc zāļu reģistrācijas ir saņemti ziņojumi par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām pacientiem, kuri lietoja sitagliptīnu. Šīs reakcijas bija anafilakse, angioedēma un eksfoliatīvas ādas reakcijas, Stīvensa-Džonsona sindromu ieskaitot. Reakcijas attīstījās pirmo 3 mēnešu laikā pēc sitagliptīna lietošanas uzsākšanas, un daži ziņojumi tika saņemti pēc pirmās devas lietošanas. Ja ir aizdomas, ka varētu rasties paaugstinātas jutības reakcijas, sitagliptīna/metformīna hidrohlorīda lietošana jāpārtrauc, jānovērtē citi iespējamie notikuma cēloņi un jāuzsāk alternatīva diabēta terapija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Bullozais pemfigoīds

Pēc reģistrācijas ziņojumi par bullozo pemfigoīdu bijuši pacientiem, kas lietoja DPP-4 inhibitorus, ieskaitot sitagliptīnu. Ja ir radušās aizdomas par bullozo pemfigoīdu, sitagliptīna/metformīna hidrohlorīda lietošana ir jāpārtrauc.

#### Kirurģiskas procedūras

Sitagliptīna/metformīna hidrohlorīda lietošana jāpārtrauc pirms operācijām ar vispārējo, spinālo vai epidurālo anestēziju.

Ārstēšanu var atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc operācijas vai perorālās barošanas atsākšanas, ja nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu.

#### Jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana

Intravaskulāra jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana var izraisīt kontrastvielas inducētu nefropātiju, kas veicina metformīna uzkrāšanos un paaugstinātu laktacidozes risku. Sitagliptīna/metformīna hidrohlorīda lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

#### Klīniskā stāvokļa maiņa pacientiem ar iepriekš kontrolētu 2. tipa cukura diabētu

Pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem sitagliptīns/metformīna hidrohlorīds bija nodrošinājis labu slimības kontroli un kuriem pēc tam attīstījās laboratorisko izmeklējumu patoloģijas vai klīniska slimība (it īpaši neskaidra un slikti definēta slimība), nekavējoties jāizmeklē, vai nav ketoacidozes vai laktacidozes simptomu. Izmeklējumos jāpārbauda elektrolītu un ketonu līmenis serumā, glikozes līmenis asinīs un, ja indicēts, asins pH, laktāta, piruvāta un metformīna līmenis. Ja attīstās jebkāda veida acidoze, nekavējoties jāpārtrauc lietošana un jāveic atbilstošie koriģējošie pasākumi.

#### Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Lietojot vienlaicīgi vairākas sitagliptīna devas (50 mg divas reizes dienā) un metformīna devas (1000 mg divas reizes dienā), pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu nozīmīgas sitagliptīna vai metformīna farmakokinētikas pārmaiņas nekonstatēja.

Nav veikti zāļu mijiedarbības farmakokinētikas pētījumi ar sitagliptīnu/metformīna hidrohlorīdu; tomēr šādi pētījumi ir veikti ar atsevišķajām aktīvajām vielām – sitagliptīnu un metformīnu.

#### Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

##### *Alkohols*

Alkohola intoksikācija ir saistīta ar paaugstinātu laktacidozes risku, jo īpaši badošanās, nepietiekama uztura vai aknu darbības traucējumu gadījumos.

### *Jodu saturošas kontrastvielas*

Sitagliptīna/metformīna hidrohlorīda lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

### Kombinācijas, kuru lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

Dažas zāles var nelabvēlīgi ietekmēt nieru darbību un paaugstināt laktacidozes risku, piemēram, NSPL, ieskaitot selektīvos ciklooksigenāzes (COX) II inhibitorus, AKE inhibitori, angiotenzīna II receptoru antagonisti un diurētiskie līdzekļi, it sevišķi cilpas diurētiskie līdzekļi. Sākot terapiju vai lietojot šīs zāles kombinācijā ar metformīnu, nepieciešams rūpīgi monitorēt nieru darbību.

Vienlaicīga zāļu, kas iejaucas nieru tubularajās transporta sistēmās, kas ir iesaistītas metformīna eliminācijā nierēs (piemēram, organiskā katjonu transportviela-2 [OKT2] / daudzu zāļu un toksīnu ekstrūzijas proteīna [*multidrug and toxin extrusion* - MATE] inhibitori, piemēram, ranolazīns, vandetanībs, dolutegravīrs un cimetidīns), lietošana var palielināt metformīna sistēmisko iedarbību un palielināt laktacidozes risku. Jāapsver vienlaicīgas lietošanas ieguvumi un riski. Ja šīs zāles tiek lietotas vienlaicīgi, ir jāapsver rūpīga glikēmijas kontrole, devas pielāgošana ieteicamo devu robežās un izmaiņas cukura diabēta ārstēšanā.

Glikokortikoidiem (ievadot sistēmiski un lokāli), bēta-2 agonistiem un diurētiskajiem līdzekļiem piemīt iekšēja hiperglikēmiska aktivitāte. Par to jāinformē pacients un biežāk jākontrolē glikozes līmenis asinīs, īpaši terapijas ar šīm zālēm sākumā. Ja nepieciešams, terapijas laikā ar citām zālēm un pēc to lietošanas pārtraukšanas jāpielāgo hipoglikēmisko līdzekļu deva.

AKE inhibitori var pazemināt glikozes līmeni asinīs. Ja nepieciešams, terapijas laikā ar citām zālēm un pēc to lietošanas pārtraukšanas jāpielāgo hipoglikēmisko līdzekļu deva.

### Citu zāļu ietekme uz sitagliptīnu

*In vitro* un zemāk aprakstītie klīniskie dati liecina, ka klīniski nozīmīgas mijiedarbības risks pēc lietošanas kopā ar citām zālēm ir niecīgs.

*In vitro* pētījumi liecina, ka galvenais enzīms, kas ir atbildīgs par ierobežoto sitagliptīna metabolismu, ir CYP3A4 ar CYP2C8 iesaistīšanos. Metabolisms, tai skaitā CYP3A4 mediētais, tikai nedaudz ietekmē sitagliptīna klīrensu pacientiem ar normālu nieru funkciju. Daudz nozīmīgāk sitagliptīna elimināciju metabolisms varētu ietekmēt, ja ir smagi nieru darbības traucējumi vai nieru slimība beigu stadijā (NSBS). Šī iemesla dēļ ir iespējams, ka spēcīgi CYP3A4 inhibitori (t.i., ketokonazols, itrakonazols, ritonavīrs, klaritromicīns) varētu ietekmēt sitagliptīna farmakokinētiku pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību beigu stadijā. Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru ietekme smagu nieru darbības traucējumu gadījumā klīniskajos pētījumos nav vērtēta.

Pētījumi *in vitro* liecināja, ka sitagliptīns ir p-glikoproteīna un organisko anjonu transportvielas 3 (OAT3) substrāts. *In vitro* OAT3 mediēto sitagliptīna transportu inhibēja probenecīds, lai gan šķiet, ka klīniski nozīmīgas mijiedarbības risks ir niecīgs. OAT3 inhibitoru vienlaikus lietošana *in vivo* nav pētīta.

*Ciklosporīns*: Tika veikts pētījums, lai novērtētu ciklosporīna, spēcīga p-glikoproteīna inhibitora, ietekmi uz sitagliptīna farmakokinētiku. Lietojot vienlaikus vienreizēju 100 mg perorālu sitagliptīna devu un vienreizēju 600 mg perorālu ciklosporīna devu, sitagliptīna AUC un Cmax palielinājās par attiecīgi aptuveni 29% un 68%. Šīs sitagliptīna farmakokinētikas pārmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Sitagliptīna nieru klīrenss nozīmīgi nemainījās. Tādēļ nozīmīga mijiedarbība ar citiem p-glikoproteīna inhibitoriem nav gaidāma.

## Sitagliptīna ietekme uz citām zālēm

*Digoksīns*: sitagliptīnam bija neliela ietekme uz digoksīna plazmas koncentrāciju. Pēc 0,25 mg digoksīna lietošanas vienlaicīgi ar 100 mg sitagliptīna dienā 10 dienas digoksīna plazmas AUC palielinājās vidēji par 11% un plazmas  $C_{max}$  vidēji par 18%. Digoksīna devas pielāgot neiesaka. Tomēr pacienti ar digoksīna toksicitātes risku jānovēro, ja vienlaicīgi ordinē sitagliptīnu un digoksīnu.

Pētījumi *in vitro* liecināja, ka sitagliptīns neinhibē un neinducē CYP450 izoenzīmus. Klīniskajos pētījumos sitagliptīns nozīmīgi neietekmēja metformīna, gliburīda, simvastatīna, rosiglitazona, varfarīna vai perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku, sniedzot *in vivo* pierādījumus par mazu iespēju izraisīt mijiedarbību ar CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 substrātiem un organisko katjonu transportvielu (OKT). Sitagliptīns *in vivo* varētu būt vājš p-glikoproteīna inhibitors.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par sitagliptīna lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti, lietojot lielas sitagliptīna devas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ierobežots daudzums datu liecina, ka metformīna lietošana grūtniecēm nav saistīta ar paaugstinātu iedzimtu defektu risku. Pētījumi ar metformīnu dzīvniekiem neliecināja par kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo vai augļa attīstību, dzemdību norisi vai attīstību pēc dzemdībām (skatīt arī 5.3. apakšpunktu).

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja paciente plāno grūtniecību vai ir iestājusies grūtniecība, ārstēšana jāpārtrauc un pacientei cik ātri vien iespējams jāuzsāk ārstēšana ar insulīnu.

### Barošana ar krūti

Nav veikti pētījumi ar šo zāļu aktīvo vielu kombināciju dzīvniekiem laktācijas periodā. Pētījumos, kas veikti ar katru aktīvo vielu atsevišķi, gan sitagliptīns, gan metformīns izdalījās laktējošu žurku pienā. Metformīns mazos daudzumos izdalās mātes pienā cilvēkam. Nav zināms, vai sitagliptīns izdalās mātes pienā cilvēkam. Tādēļ Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord nedrīkst lietot sievietes, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par ārstēšanas ar sitagliptīnu ietekmi uz tēviņu un mātišu auglību. Par cilvēkiem trūkst datu.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, ja pacientam jāvada transportlīdzeklis vai jāapkalpo mehānismi, jāņem vērā, ka, lietojot sitagliptīnu, ziņots par reiboni un miegainību.

Pie tam, pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, ja sitagliptīnu/metformīna hidrohlorīdu lieto kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai ar insulīnu.



#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Ar sitagliptīna/metformīna hidrohlorīda tabletēm nav veikti terapeitiski klīniski pētījumi, tomēr ir pierādīta sitagliptīna/metformīna hidrohlorīda un vienlaicīgi lietota sitagliptīna un metformīna bioekvivalence (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ziņots par nopietnām blakusparādībām, tajā skaitā pankreatītu un paaugstinātas jutības reakcijām. Par hipoglikēmiju ziņots, lietojot kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (13,8 %) un insulīnu (10,9 %).

##### Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

###### *Sitagliptīns un metformīns*

Zemāk saskaņā ar MedDRA orgānu klasifikācijas terminoloģiju un pēc absolūtā biežuma uzskaitītas ar zāļu lietošanu saistītās blakusparādības (1. tabula).

Biežuma definīcija: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

#### **1. tabula. Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos par sitagliptīna un metformīna lietošanu monoterapijas veidā un pēcreģistrācijas pieredzē noteikto blakusparādību biežums**

<b>Nevēlamās blakusparādības</b>	<b>Nevēlamo blakusparādību biežums</b>
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
trombocitopēnija	Reti
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	
paaugstinātas jutības reakcijas, arī anafilaktiskas reakcijas <sup>*, †</sup>	Biežums - nav zināmi
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
hipoglikēmija <sup>†</sup>	Bieži
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
miegainība	Retāk
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
intersticiāla plaušu slimība <sup>*</sup>	Biežums - nav zināmi
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
caureja	Retāk
slikta dūša	Bieži
meteorisms	Bieži
aizcietējums	Retāk
sāpes vēdera augšējā daļā	Retāk
vemšana	Bieži
akūts pankreatīts <sup>*, †, ‡</sup>	Biežums - nav zināmi
letāls un neletāls hemorāģisks un nekrotizējošs pankreatīts <sup>*, †</sup>	Biežums - nav zināmi
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
nieze <sup>*</sup>	Retāk
angioedēma <sup>*, †</sup>	Biežums - nav zināmi
izsitumi <sup>*, †</sup>	Biežums - nav zināmi
nātrene <sup>*, †</sup>	Biežums - nav zināmi

<b>Nevēlamās blakusparādības</b>	<b>Nevēlamo blakusparādību biežums</b>
ādas vaskulīts <sup>*,†</sup>	Biežums - nav zināmi
eksfoliatīva rakstura ādas patoloģijas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>*, †</sup>	Biežums - nav zināmi
bullozais pemfigoīds <sup>*</sup>	Biežums - nav zināmi
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
artralģija <sup>*</sup>	Biežums - nav zināmi
mialģija <sup>*</sup>	Biežums - nav zināmi
sāpes ekstremitātēs <sup>*</sup>	Biežums - nav zināmi
muguras sāpes <sup>*</sup>	Biežums - nav zināmi
artropātija <sup>*</sup>	Biežums - nav zināmi
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
nieru darbības traucējumi <sup>*</sup>	Biežums - nav zināmi
akūta nieru mazspēja <sup>*</sup>	Biežums - nav zināmi

\* Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pēcreģistrācijas uzraudzībā.

† Skatīt 4.4. apakšpunktu.

‡ Skatīt zemāk TECOS Kardiovaskulārā drošuma pētījumu.

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Dažas nevēlamās blakusparādības pētījumos par sitagliptīna un metformīna lietošanu kombinācijā ar citiem pretdiabēta līdzekļiem ir novērotas biežāk nekā sitagliptīna un metformīna monoterapijas pētījumos. Šādas blakusparādības bija hipoglikēmija (ļoti bieži novērota, lietojot silfonilurīnvielas atvasinājumus vai insulīnu), aizcietējums (bieži novērots, lietojot sulfonilurīnvielas atvasinājumus), perifēra tūska (bieži novērota, lietojot pioglitazonu), un galvassāpes un mutes sausums (retāk novērots, lietojot insulīnu).

#### *Sitagliptīns*

Monoterapijas pētījumos, kuros tika lietots tikai 100 mg sitagliptīna vienu reizi dienā, salīdzinot ar placebo, blakusparādības bija galvassāpes, hipoglikēmija, aizcietējums un reibonis.

Šiem pacientiem blakusparādības bez cēloniskas saistības ar zāļu lietošanu, kuras novēroja vismaz 5 %, bija augšējo elpceļu infekcijas un nazofaringīts. Turklāt, par osteoartrītu un sāpēm ekstremitātēs ziņots retāk (> 0,5% sitagliptīna lietotājiem, salīdzinot ar kontroles grupu).

#### *Metformīns*

Metformīna klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas periodā ļoti bieži tika ziņots par kuņģa-zarnu trakta simptomiem. Ar kuņģa-zarnu traktu saistītie simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā un ēstgribas zudums, visbiežāk rodas terapijas sākumā un vairumā gadījumu spontāni izzūd. Citas ar metformīna lietošanu saistītas blakusparādības ir metāliska garša mutē (bieži), laktacidoze, aknu darbības traucējumi, hepatīts, nātrene, eritēma un nieze (ļoti reti). Ilgstoša ārstēšana ar metformīnu ir saistīta ar B12 vitamīna uzsūkšanās pasliktināšanos, kas ļoti retos gadījumos izraisa klīniski nozīmīgu B12 vitamīna deficītu (piemēram, megaloblastisku anēmiju). Biežumu pamato informācija no metformīna zāļu apraksta, kas pieejams ES.

### Pediatrikā populācija

Sitagliptīna/metformīna hidrohlorīda klīniskajos pētījumos pediatrikiem 10–17 gadus veciem 2. tipa cukura diabēta pacientiem nevēlamo blakusparādību profils kopumā bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušajiem. Pediatrikiem pacientiem neatkarīgi no tā, vai viņi saņēma vai nesaņēma fona terapiju ar insulīnu, sitagliptīna lietošana bija saistīta ar lielāku hipoglikēmijas risku.

#### *TECOS kardiovaskulārā drošuma pētījums*

Pētījumā kardiovaskulāro iznākumu novērtēšanai ar sitagliptīnu (*The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin* (TECOS)) tika iekļauti 7 332 pacienti, kurus ārstēja ar sitagliptīnu 100 mg dienā (vai 50 mg dienā, ja sākotnējais eGFĀ bija  $\geq 30$  un  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), un 7 339 pacienti, kuri saņēma placebo ārstēšanai paredzētajā populācijā. Abos gadījumos terapija tika pievienota parastajai shēmai, ar mērķi atbilstoši vietējiem HbA1c standartiem un kardiovaskulārajiem riska faktoriem. Kopējā smagu blakusparādību incidence pacientiem, kuri saņēma sitagliptīnu, bija tāda pati kā pacientiem, kuri saņēma placebo.

Ārstēšanai paredzētajā populācijā pacientiem, kas sākumā lietoja insulīnu un/vai sulfonilurīnvielu, smagas hipoglikēmijas incidence bija 2,7 % tiem pacientiem, kuri saņēma sitagliptīnu, un 2,5 % pacientiem, kuri saņēma placebo; pacientu grupā, kas sākumā nelietoja insulīnu un/vai sulfonilurīnvielu, smagas hipoglikēmijas incidence bija 1,0 % pacientiem, kuri saņēma sitagliptīnu un 0,7 % pacientiem, kuri saņēma placebo. Nolēmuma apstiprinātu pankreatīta gadījumu incidence bija 0,3 % pacientiem, kuri saņēma sitagliptīnu, un 0,2 % pacientiem, kuri saņēma placebo.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Kontrolētu klīnisko pētījumu laikā veseliem cilvēkiem lietoja vienreizējas līdz 800 mg lielas sitagliptīna devas. Minimālu QTc pagarināšanos, kas netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu, novēroja vienā pētījumā ar 800 mg sitagliptīna devu. Nav pieredzes par 800 mg lielāku devu lietošanu klīniskajos pētījumos. I fāzes atkārtotu devu pētījumos ar sitagliptīnu netika novērotas no devas atkarīgas klīniskas blakusparādības, lietojot devas līdz pat 600 mg dienā līdz pat 10 dienām un 400 mg dienā līdz pat 28 dienām.

Pārdozēšana ar lielām metformīna devām (vai ar vienlaikus esošiem laktacidozes riskiem) var izraisīt laktacidozi, kuras gadījumā neatliekamā medicīniskā palīdzība jāsniedz slimnīcā. Visefektīvākā metode laktāta un metformīna izdalīšanai ir hemodialīze.

Klīniskajos pētījumos aptuveni 3 – 4 stundu ilga hemodialīzes seansa laikā tika izvadīti 13,5% devas. Ilgstošu hemodialīzi var apsvērt, ja tas ir klīniski piemērots. Nav zināms, vai sitagliptīns ir dializējams ar peritoneālo dialīzi.

Pārdozēšanas gadījumā iesaka veikt parastos pasākumus, piemēram, izvadīt neuzsūkušos materiālu no kuņģa-zarnu trakta, veikt klīnisku uzraudzību (tai skaitā pierakstīt elektrokardiogrammu) un veikt uzturošas terapijas pasākumus, ja nepieciešams.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, perorālo asins glikozes līmeni pazeminošo zāļu kombinācijas, ATĶ kods: A10BD07.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord ir divu antihiperglikēmisko zāļu kombinācija ar savstarpēji papildinošu darbības mehānismu, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu: sitagliptīns, dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitors, un metformīna hidrohlorīds, biguanīdu grupas zāles.

## Sitagliptīns

### *Darbības mehānisms*

Sitagliptīns ir aktīvs, lietojot perorāli, spēcīgs un augsti selektīvs dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitors 2. tipa diabēta ārstēšanai. DPP-4 inhibitori pieder zāļu grupai, kas darbojas kā inkretīnu darbības veicinātāji. Inhibējot DPP-4 enzīmu, sitagliptīns paaugstina divu zināmo aktīvo inkretīna hormonu līmeni - glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) un glikozes atkarīgā insulīntropiskā polipeptīda (GIP) līmeni. Inkretīni ir daļa no endogēnās sistēmas, kas iesaistīta glikozes homeostāzes fizioloģiskā regulācijā. Ja glikozes koncentrācija asinīs ir normāla vai palielināta, GLP-1 un GIP palielina insulīna sintēzi un izdalīšanos no aizkuņģa dziedzera bēta šūnām. Turklāt GLP-1 pazemina glikagona sekrēciju no aizkuņģa dziedzera alfa šūnām, samazinot glikozes veidošanos aknās. Ja glikozes līmenis asinīs ir zems, insulīna sekrēcija nemainās un glikagona sekrēcija netiek nomākta. Sitagliptīns ir spēcīgs un ļoti selektīvs DPP-4 enzīma inhibitors un terapeitiskās koncentrācijās nenomāc ļoti līdzīgos enzīmus DPP-8 vai DPP-9. Sitagliptīns pēc ķīmiskās uzbūves un farmakoloģiskās iedarbības atšķiras no GLP-1 analogiem, insulīna, sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai meglitinīdiem, biguanīdiem, peroksisomu proliferāciju aktivizējošā gamma receptora (PPAR $\gamma$ ) agonistiem, alfa-glikozidāzes inhibitoriem un amilīna analogiem.

Divu dienu pētījumā veseliem cilvēkiem sitagliptīns viens pats paaugstināja aktīvā GLP-1 koncentrāciju, turpretim metformīns viens pats līdzīgā mērā paaugstināja aktīvā un kopējā GLP-1 koncentrācijas. Sitagliptīna un metformīna vienlaicīgai lietošanai bija papildinoša iedarbība uz aktīvā GLP-1 koncentrāciju. Sitagliptīns, bet ne metformīns, paaugstināja aktīvā GIP koncentrāciju.

### *Klīniskā efektivitāte un drošums*

Kopumā, sitagliptīns uzlaboja glikēmijas kontroli, to lietojot monoterapijā vai kombinētā terapijā pieaugušiem 2. tipa cukura diabēta pacientiem.

Klīniskajos pētījumos sitagliptīna monoterapija uzlaboja glikēmijas kontroli nozīmīgi samazinot hemoglobīna A1c (HbA1c) līmeni un glikozes līmeni tukšā dūšā un postprandiālo glikozes līmeni. Glikozes līmeņa tukšā dūšā (*fasting plasma glucose* - FPG) pazemināšanos novēroja 3 nedēļas pēc pirmā laika atskaites punkta, kad tika noteikts FPG. Ar sitagliptīnu ārstētajiem pacientiem novērotais hipoglikēmijas biežums bija līdzīgs placebo. Lietojot sitagliptīnu, ķermeņa masa, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, nepalielinājās. Novēroja bēta šūnu surogātmarķieru funkcijas, tostarp HOMA- $\beta$  (homeostāzes modeļa vērtējums - *Homeostasis Model Assessment*- $\beta$ ) uzlabošanu, proinsulīna un insulīna attiecības un bēta šūnu atbildreakcijas spēju mērījumu uzlabošanu no biežu paraugu ēdienreizes panesamības testa.

### Sitagliptīna un metformīna kombinācijas pētījumi

24 nedēļu placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, lai novērtētu sitagliptīna 100 mg vienu reizi dienā pievienošanas efektivitāti un drošumu metformīna monoterapijai, sitagliptīns, salīdzinot ar placebo, būtiski uzlaboja glikēmijas parametrus. Sitagliptīna lietotājiem novērotās sākotnējā ķermeņa masas izmaiņas, bija līdzīgas kā placebo lietotājiem. Šajos pētījumos sitagliptīna lietotājiem novērotais hipoglikēmiju biežums bija līdzīgs kā placebo lietotājiem.

24 nedēļu placebo kontrolētā sākotnējās terapijas faktoriālā pētījumā, lietojot sitagliptīnu 50 mg divas reizes dienā kombinācijā ar metformīnu (500 mg vai 1000 mg divas reizes dienā) novēroja nozīmīgus uzlabojumus glikēmijas parametrus, salīdzinot ar katra medikamenta monoterapiju. Ķermeņa masas samazināšanās ar sitagliptīna un metformīna kombināciju bija līdzīga tai, kas tika novērota ar metformīna monoterapiju vai placebo; nebija nekādu izmaiņu no sākotnējās ķermeņa masas pacientiem ar sitagliptīna monoterapiju. Hipoglikēmijas sastopamība ārstēšanas grupās bija līdzīga.

### Sitagliptīna kombinācijas ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu pētījums

Tika veikts 24 nedēļu placebo kontrolēts pētījums, kurā novērtēja sitagliptīna (100 mg vienu reizi dienā) pievienošanas glimepirīdam (monoterapijā vai kopā ar metformīnu) drošumu un efektivitāti. Pievienojot sitagliptīnu glimepirīda un metformīna kombinācijai, novēroja nozīmīgu glikēmisko

parametru uzlabošanos. Ar sitagliptīnu ārstētiem pacientiem konstatēja nelielu ķermeņa masas pieaugumu (+1,1 kg), salīdzinot ar placebo.

#### Sitagliptīna kombinācijas ar metformīnu un PPAR $\gamma$ agonistu pētījumi

Tika veikts 26 nedēļu placebo kontrolēts pētījums, lai novērtētu sitagliptīna (100 mg vienu reizi dienā) pievienošanas pioglitazona un metformīna kombinācijai efektivitāti un drošumu. Pievienojot sitagliptīnu pioglitazona un metformīna kombinācijai, novēroja nozīmīgu glikēmisko parametru uzlabošanos. Sitagliptīna lietotājiem novērotās ķermeņa masas izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, bija līdzīgas kā placebo lietotājiem. Arī hipoglikēmijas incidence pacientiem, kuri lietoja sitagliptīnu, salīdzinot ar placebo, bija līdzīga.

#### Sitagliptīna kombinācijas ar metformīnu un insulīnu pētījums

Tika veikts 24 nedēļu placebo kontrolēts pētījums, kurā novērtēja sitagliptīna (100 mg vienu reizi dienā) pievienošanas insulīnam (ar stabilu devu vismaz 10 nedēļas) kopā ar metformīnu vai bez tā (vismaz 1500 mg) drošumu un efektivitāti. Pacientiem, kas lietoja iepriekš sajauktu insulīnu, vidējā dienas deva bija 70,9 V/dienā. Pacientiem, kas lietoja iepriekš nesajauktu (vidēji ilgas vai ilgstošas darbības) insulīnu, vidējā dienas deva bija 44,3 V/dienā. Dati, kas iegūti no 73% pacientu, kuri lietoja metformīnu, ir norādīti 2. tabulā. Insulīnam pievienojot sitagliptīnu, novēroja nozīmīgu glikēmisko parametru uzlabošanos. Nevienu no pacientu grupām nebija nozīmīgas sākotnējās ķermeņa masas izmaiņas.

**2. tabula. HbA<sub>1c</sub> placebo kontrolēta sitagliptīna un metformīna kombinētās terapijas pētījuma rezultāti\***

Pētījums	HbA <sub>1c</sub> vidējais sākotnējais līmenis (%)	Vidējās izmaiņas no HbA <sub>1c</sub> sākotnējā līmeņa (%)	Placebo koriģētas vidējās HbA <sub>1c</sub> izmaiņas (%) (95% TI)
Pievienojot sitagliptīnu 100 mg vienu reizi dienā jau esošajai metformīna terapijai % (N=453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-0,8; -0,5)
Pievienojot sitagliptīnu 100 mg vienu reizi dienā jau esošajai glimepirīda + metformīna terapijai % (N=115)	8,3	-0,6 <sup>†</sup>	-0,9 <sup>†,‡</sup> (-1,1; -0,7)
Pievienojot sitagliptīnu 100 mg vienu reizi dienā jau esošajai pioglitazona + metformīna terapijai % (N= 152)	8,8	-1,2 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-1,0; -0,5)
Pievienojot sitagliptīnu 100 mg vienu reizi dienā jau esošajai insulīna + metformīna terapijai % (N=223)	8,7	-0,7 <sup>§</sup>	-0,5 <sup>§,‡</sup> (-0,7; -0,4)
Sākotnējā terapija (divas reizes dienā) %: sitagliptīns 50 mg + metformīns 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†,‡</sup> (-1,8; -1,3)
Sākotnējā terapija (divas reizes dienā) %: sitagliptīns un metformīns 1 000 mg (N=178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†,‡</sup> (-2,3; -1,8)

\* Visu ārstēto pacientu kopskaits (ārstēšanai paredzēto pacientu analīzes).

† Mazākā vidējā kvadrātiskā novirze, koriģēta attiecībā uz iepriekšēju antihiperģlikēmisku terapiju un sākumstāvokļa rādītāju.

‡  $p < 0,001$  salīdzinot ar placebo vai placebo + kombinētā terapija.

% HbA<sub>1c</sub> (%) 24. nedēļā.

¶ HbA<sub>1c</sub> (%) 26. nedēļā.

§ Mazākā vidējā kvadrātiskā novirze, koriģēta attiecībā uz insulīna (iepriekš sajaukta, salīdzinot ar iepriekš nesajauktu [vidēji ilgās vai ilgstošās darbības]) lietošanu 1. vizītē, un sākumstāvokļa rādītāju.

52 nedēļu pētījumā, kurā salīdzināja sitagliptīna 100 mg vienu reizi dienā vai glipizīda (sulfonilurīnvielas atvasinājuma) pievienošanas efektivitāti un drošumu pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, lietojot metformīna monoterapiju, sitagliptīns bija līdzīgs glipizīdam HbA<sub>1c</sub> samazināšanas ziņā (-0,7% vidējās izmaiņas no sākotnējā rādītāja 52. nedēļā, ar aptuveni 7,5% sākotnējo HbA<sub>1c</sub> abās terapijas grupās). Vidējā glipizīda deva, ko lietoja salīdzinošajā grupā, bija 10 mg dienā, bet aptuveni 40% no pacientam nepieciešamā glipizīda deva pētījuma laikā bija ≤ 5 mg/dienā. Tomēr vairāk pacientu sitagliptīna grupā, salīdzinot ar glipizīda grupu, pārtrauca zāļu lietošanu efektivitātes trūkuma dēļ. Ar sitagliptīnu ārstētiem pacientiem konstatēja nozīmīgu vidējo ķermeņa masas samazinājumu, salīdzinot ar sākotnējo (-1,5 kg), pretstatā nozīmīgam ķermeņa masas pieaugumam pacientiem, kuriem lietots glipizīds (+ 1,1 kg). Šajā pētījumā proinsulīna pret insulīnu attiecība, kas ir insulīna sintēzes un atbrīvošanās efektivitātes rādītājs, uzlabojās, lietojot sitagliptīnu, un pasliktinājās, lietojot glipizīda terapiju. Hipoglikēmijas sastopamība sitagliptīna grupā (4,9%) bija nozīmīgi mazāka nekā glipizīda grupā (32,0%).

Tika izstrādāts 24 nedēļu ilgs ar placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 660 pacientu, lai vērtētu insulīna ekonomijas efektivitāti un sitagliptīna lietošanas (pa 100 mg vienu reizi dienā) drošumu, insulīna terapijas intensificēšanas laikā to lietojot papildus glargīna insulīnam un/vai metformīnam (vismaz pa 1500 mg). Pacientiem, kuri lietoja metformīnu, sākotnējais HbA<sub>1c</sub> līmenis bija 8,70 %, un insulīna dienas deva pirms pētījuma sākšanas bija 37 SV. Pacienti bija instruēti titrēt glargīna insulīna devu, ņemot vērā glikozes līmeni kapilārajās asinīs tukšā dūšā. Pacientiem, kuri lietoja metformīnu, 24. nedēļā insulīna dienas deva bija palielināta par 19 SV dienā, ja pacienti tika ārstēti ar sitagliptīnu, un 24 SV dienā placebo saņēmušajiem pacientiem. Ar sitagliptīnu, metformīnu un insulīnu ārstētajiem pacientiem HbA<sub>1c</sub> līmeņa samazinājums bija -1,35 % salīdzinājumā ar -0,90 % pacientiem, kuri ārstēti ar placebo, metformīnu un insulīnu; atšķirība -0,45 % [95 % TI: -0,62; -0,29]. Hipoglikēmijas sastopamība ar sitagliptīnu, metformīnu un insulīnu ārstētajiem pacientiem bija 24,9%, bet ar placebo, metformīnu un insulīnu ārstētajiem pacientiem hipoglikēmijas sastopamība bija 37,8 %. Šī atšķirība galvenokārt radās tādēļ, ka placebo grupā lielākai pacientu procentuālajai daļai bija trīs vai vairāk hipoglikēmijas epizodes (9,1, salīdzinot ar 19,8 % gadījumu). Smagas hipoglikēmijas gadījumu sastopamības atšķirības netika novērotas.

## Metformīns

### *Darbības mehānisms*

Metformīns ir biguanīds ar antihiperģlikēmizējošu iedarbību, kas samazina gan bazālās, gan postprandiālās glikozes līmeni plazmā. Tas nestimulē insulīna sekrēciju un tāpēc neizraisa hipoglikēmiju.

Metformīns var darboties ar trim mehānismiem:

- glikoneoģenēzes un glikogenolīzes inhibīcijas rezultātā samazina glikozes veidošanos aknās;
- nedaudz paaugstinot jutību pret insulīnu, uzlabo perifērās glikozes uzņemšanu un izmantošanu muskuļos;
- aizkavē glikozes absorbciju zarnās.

Metformīns stimulē glikogēna sintēzi šūnās, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi. Metformīns paaugstina membrānu glikozes pārnēsēju specifisku tipu (GLUT-1 un GLUT-4) transporta spēju.

### *Klīniskā efektivitāte un drošums*

Cilvēkiem neatkarīgi no iedarbības uz glikēmiju metformīns labvēlīgi ietekmē lipīdu metabolismu. Tas tika pierādīts kontrolētos, vidēja ilguma vai ilgstošos klīniskos pētījumos, lietojot terapeitiskās devas: metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBL-holesterīna un triglicerīdu līmeni.

Prospektīvā, randomizētā (UKPDS) pētījumā noskaidroja glikozes līmeņa intensīvas kontroles labvēlīgo ietekmi ilgtermiņā 2. tipa diabēta pacientiem. Rezultātu analīze pacientiem ar palielinātu ķermeņa masu, kurus ārstēja ar metformīnu pēc tam, kad tikai diētas koriģēšana nebija devusi rezultātus, liecināja par:

- ievērojamu jebkuras ar diabētu saistītās komplikācijas absolūtā riska samazināšanos metformīna grupā (29,8 notikumi uz 1000 pacientgadiem) salīdzinot tikai ar diētu (43,3 notikumi uz 1000 pacientgadiem),  $p=0,0023$ , un salīdzinot ar sulfonilurīnvielas atvasinājuma kombinācijas un insulīna monoterapijas grupām (40,1 notikums uz 1000 pacientgadiem),  $p=0,0034$ ;
- ievērojamu jebkuras ar diabētu saistītās mirstības absolūtā riska samazināšanos: metformīns – 7,5 notikumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta – 12,7 notikumi uz 1000 pacientgadiem,  $p=0,017$
- ievērojamu jebkuras vispārējās mirstības absolūtā riska samazināšanos: metformīnam – 13,5 notikumi uz 1000 pacientgadiem salīdzinot tikai ar diētu - 20,6 notikumi uz 1000 pacientgadiem, ( $p=0,011$ ), un salīdzinot ar sulfonilurīnvielas atvasinājuma kombināciju un insulīna monoterapijas grupām – 18,9 notikumi uz 1000 pacientgadiem ( $p=0,021$ );
- ievērojamu miokarda infarkta absolūtā riska samazināšanos: metformīns – 11 notikumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta – 18 notikumi uz 1000 pacientgadiem, ( $p=0,01$ ).

TECOS bija randomizēts pētījums 14 671 pacientiem ārstēšanai paredzētajā populācijā ar  $HbA_{1c} \geq 6,5$  līdz 8,0 % ar iepriekš zināmu KV slimību, kuri saņēma sitagliptīnu (7 332) 100 mg dienā (vai 50 mg dienā, ja sākotnējais eGFĀ bija  $\geq 30$  un  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vai placebo (7 339), pievienojot parastajai shēmai, ar mērķi atbilstoši vietējiem  $HbA_{1c}$  standartiem un KV riska faktoriem. Pacienti ar eGFĀ  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> netika iesaistīti pētījumā. Pētījumā populācijā bija 2 004 pacienti vecumā  $\geq 75$  gadiem un 3 324 pacienti ar nieru darbības traucējumiem (eGFĀ  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Pētījuma laikā kopējā novērtētā vidējā (SN)  $HbA_{1c}$  atšķirība starp sitagliptīna un placebo grupu bija 0,29 % (0,01), 95 % TI (-0,32; -0,27);  $p<0,001$ .

Primārais kardiovaskulārais mērķa kritērijs bija salikts, aptverot pirmo kardiovaskulārās nāves notikumu, neletālu miokarda infarktu, neletālu insultu vai stacionēšanu nestabilas stenokardijas dēļ. Sekundārie kardiovaskulārie mērķa kritēriji ietvēra pirmo kardiovaskulārās nāves notikumu, neletālu miokarda infarktu, neletālu insultu; primārā kopuma atsevišķo komponentu pirmo notikumu; visu cēloņu izraisītu mirstību; un stacionēšanu sastrēguma sirds mazspējas dēļ.

Pēc 3 gadu ilgas novērošanas mediānas sitagliptīns, pievienojot parastajai shēmai, nepalielināja smagu kardiovaskulāro notikumu risku vai stacionēšanas risku sirds mazspējas dēļ, salīdzinot ar parasto shēmu bez sitagliptīna pievienošanas terapijai pacientiem ar 2. tipa diabētu (3. tabula).

### 3. tabula. Salikto kardiovaskulāro iznākumu un galveno sekundāro iznākumu biežums

	Sitagliptīns 100 mg		Placebo		Riska attiecība (95 % TI)	P-vērtība <sup>†</sup>
	N (%)	Incidence s biežums uz 100 pacientgadiem*	N (%)	Incidence s biežums uz 100 pacientgadiem*		
<b>Analīze ārstēšanai paredzētajā populācijā</b>						
<b>Pacientu skaits</b>	<b>7 332</b>		<b>7 339</b>			
<b>Primārais saliktais mērķa kritērijs</b> (kardiovaskulārā nāve, neletāls miokarda infarkts, neletāls insults vai stacionēšana)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001

nestabilas stenokardijas dēļ)						
<b>Sekundārais saliktais mērķa kritērijs</b> (kardiovaskulārā nāve, neletāls miokarda infarkts vai neletāls insults)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
<b>Sekundārais iznākums</b>						
Kardiovaskulārā nāve	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Visi miokarda infarkti (letāli un neletāli)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Visi insulti (letāli un neletāli)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Stacionēšana nestabilas stenokardijas dēļ	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Visu cēloņu izraisīta mirstība	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Stacionēšana sirds mazspējas dēļ <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

\* Incidences biežums uz 100 pacientgadiem tiek aprēķināts kā  $100 \times$  (kopējais pacientu skaits ar  $\geq 1$  notikumu attiecīgajā iedarbības periodā uz kopējiem pacientgadiem turpmākajā laika periodā).

† Balstīts uz Cox modeli, kas stratificēts atbilstoši reģionam. Salikto mērķa kritēriju p vērtības atbilst vismaz līdzvērtīguma testiem ar mērķi parādīt, ka riska attiecība ir mazāka par 1,3. Visiem citiem mērķa kritērijiem p-vērtības atbilst riska biežuma atšķirību testam.

‡ Analizējot stacionēšanu sirds mazspējas dēļ, tika samērots pēc sākotnējās sirds mazspējas anamnēzes.

### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus sitagliptīnam/metformīna hidrohlorīdam visās 2. tipa cukura diabēta pediātriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

10–17 gadus veciem pediātriskiem 2. tipa cukura diabēta pacientiem, kuriem glikēmija netika adekvāti kontrolēta ar metformīnu, lietojot vai nelietojot insulīnu, sitagliptīna pievienošanas drošums un efektivitāte ir vērtēta divos 54 nedēļas ilgos pētījumos. Sitagliptīna pievienošana (to lietojot sitagliptīnu + metformīnu vai sitagliptīnu + ilgstošas darbības (*extended release*, XR) metformīnu) tika salīdzināta ar placebo pievienošanu metformīnam vai tā XR formai.

Lai gan saskaņā ar abu šo pētījumu apvienoto datu analīzes rezultātiem pēc sitagliptīna + metformīna / sitagliptīna + metformīna XR lietošanas 20. nedēļā tika novērota izteiktāka HbA1c līmeņa pazemināšanās salīdzinājumā ar metformīnu, atsevišķo pētījumu rezultāti bija pretrunīgi. Turklāt lielāka sitagliptīna+ metformīna/ sitagliptīna + metformīna XR efektivitāte salīdzinājumā ar metformīnu, netika novērota 54. nedēļā. Tādēļ nepietiekamas efektivitātes dēļ 10–17 gadus veciem pediātriskiem pacientiem sitagliptīnu/metformīna hidrohlorīdu nevajadzētu lietot (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Sitagliptīns/metformīna hidrohlorīds

Bioekvivalences pētījumi veseliem pieaugušajiem pierādīja, ka sitagliptīna/metformīna hidrohlorīda kombinācijas tabletes ir bioekvivalentas vienlaicīgi lietotām atsevišķām sitagliptīna un metformīna hidrohlorīda tabletēm.

Zemāk aprakstītas sitagliptīna/metformīna hidrohlorīda katras aktīvās vielas farmakokinētiskās īpašības.



## Sitagliptīns

### *Uzsūkšanās*

Pēc 100 mg devas perorālas lietošanas veseliem cilvēkiem sitagliptīns ātri uzsūcās, maksimālo koncentrāciju plazmā (mediānais  $T_{max}$ ) sasniedzot 1 – 4 stundas pēc devas lietošanas, vidējais sitagliptīna plazmas AUC bija 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ,  $C_{max}$  bija 950 nM. Sitagliptīna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 87%. Tā kā augsta tauku satura maltītes vienlaicīga lietošana ar sitagliptīnu tā farmakokinētiku neietekmēja, sitagliptīnu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Sitagliptīna plazmas AUC palielinājās proporcionāli devai. Devas proporcionalitāti nekonstatēja  $C_{max}$  un  $C_{24h}$  ( $C_{max}$  palielinājās nedaudz vairāk nekā devai proporcionāli, un  $C_{24h}$  palielinājās nedaudz mazāk nekā devai proporcionāli).

### *Izkliede*

Vidējais izklijes tilpums līdzsvara apstākļos pēc vienreizējas 100 mg intravenozas sitagliptīna devas ievadīšanas veseliem cilvēkiem ir aptuveni 198 litri. Sitagliptīna frakcija, kas atgriezeniski saistīta ar plazmas proteīniem, ir maza (38%).

### *Biotransformācija*

Sitagliptīns tiek primāri eliminēts neizmainītā veidā ar urīnu, un metabolisms sastāda nelielu daļu. Aptuveni 79% sitagliptīna izdalās neizmainītā veidā ar urīnu.

Pēc [ $^{14}\text{C}$ ]sitagliptīna perorālas lietošanas aptuveni 16% radioaktīvā savienojuma izdalījās sitagliptīna metabolītu veidā. Sešus metabolītus konstatēja nelielā daudzumā un nav gaidāms, ka tie ietekmēs sitagliptīna plazmas DPP-4 nomācošo aktivitāti. *In vitro* pētījumi liecina, ka galvenais enzīms, kas nodrošina sitagliptīna ierobežoto metabolismu, ir CYP3A4 ar CYP2C8 iesaistīšanos.

*In vitro* dati liecināja, ka sitagliptīns nav CYP izoenzīmu CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 vai 2B6 inhibitors un nav CYP3A4 un CYP1A2 induktors.

### *Eliminācija*

Pēc perorālas [ $^{14}\text{C}$ ]sitagliptīna devas lietošanas veseliem cilvēkiem aptuveni 100% lietotā radioaktīvā elementa izdalījās ar fecēm (13%) vai urīnu (87%) nedēļas laikā pēc devas lietošanas. Šķietamais terminālais  $t_{1/2}$  pēc 100 mg perorālas sitagliptīna devas lietošanas bija aptuveni 12,4 stundas. Lietojot vairākas devas, sitagliptīns uzkrājas tikai nedaudz. Nieru klīrenss bija aptuveni 350 ml/min.

Sitagliptīna eliminācija notiek galvenokārt caur nierēm un ietver aktīvu tubulāru sekrēciju. Sitagliptīns ir cilvēka organisko anjonu transportvielas-3 (cOAT-3) substrāts, kas var būt iesaistīts sitagliptīna eliminācijā caur nierēm. cOAT-3 klīniskā nozīme sitagliptīna transportā nav noteikta. Sitagliptīns ir arī p-glikoproteīna substrāts, kas arī var būt iesaistīts sitagliptīna renālas eliminācijas mediēšanā. Taču ciklosporīns, p-glikoproteīna inhibitors, nemazina sitagliptīna nieru klīrensu. Sitagliptīns nav OCT2 vai OAT1 vai PEPT1/2 transportvielu substrāts. *In vitro* pie terapeitiski nozīmīgas plazmas koncentrācijas sitagliptīns neinhibēja OAT3 ( $IC_{50}=160 \mu\text{M}$ ) vai p-glikoproteīna (līdz  $250 \mu\text{M}$ ) mediēto transportu. Klīniskā pētījumā sitagliptīns nedaudz ietekmēja digoksīna plazmas koncentrāciju, kas liecina, ka sitagliptīns varētu būt mērens p-glikoproteīna inhibitors.

### *Raksturojums pacientiem*

Sitagliptīna farmakokinētika veseliem cilvēkiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu kopumā bija līdzīga.

### *Nieru darbības traucējumi*

Vienas devas atklātu pētījumu veica, lai novērtētu sitagliptīna samazinātu devu (50 mg) farmakokinētiku pacientiem ar dažādas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar veseliem kontroles grupas cilvēkiem. Pētījumā bija iekļauti pacienti ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, kā arī pacienti ar NSBS, kuriem veic hemodialīzi. Papildus, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzes, tika izvērtēta nieru darbības

traucējumu ietekme uz sitagliptīna farmakokinētiku pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (ieskaitot NSBS).

Salīdzinot ar veselīgiem kontroles grupas cilvēkiem, sitagliptīna plazmas AUC palielinājās aptuveni 1,2 reizes un 1,6 reizes attiecīgi pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ( $GF\bar{A} \geq 60$  līdz  $< 90$  ml/min) un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ( $GF\bar{A} \geq 45$  līdz  $< 60$  ml/min). Ņemot vērā, ka šāda līmeņa paaugstināšanās nav klīniski nozīmīga, devu pielāgošana šiem pacientiem nav nepieciešama.

Sitagliptīna plazmas AUC palielinājās aptuveni divkārt pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ( $GF\bar{A} \geq 30$  līdz  $< 45$  ml/min), un aptuveni četrkārt pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $GF\bar{A} < 30$  ml/min), ieskaitot pacientus ar NSBS, kuriem veic hemodialīzi. Sitagliptīnu nelielā daudzumā izvadīja ar hemodialīzi (13,5% 3 – 4 stundu ilga hemodialīzes seansa laikā, sākot to 4 stundas pēc devas lietošanas).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh vērtējums  $\leq 9$ ) sitagliptīna devas pielāgošana nav nepieciešama. Nav klīniskās pieredzes pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh vērtējums  $> 9$ ). Taču tā kā sitagliptīns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, nav gaidāms, ka smagi aknu darbības traucējumi ietekmēs sitagliptīna farmakokinētiku.

#### *Gados vecāki cilvēki*

Vecuma dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama. Ņemot vērā 1. un 2. fāzes datu populācijas farmakokinētikas analīzi, vecums klīniski nozīmīgi sitagliptīna farmakokinētiku neietekmē. Gados vecākiem cilvēkiem (no 65 līdz 80 gadiem) bija aptuveni par 19% augstāka sitagliptīna koncentrācija plazmā nekā jaunākiem cilvēkiem.

#### *Pediātriskā populācija*

Sitagliptīna farmakokinētika (viena 50 mg, 100 mg vai 200 mg deva) tika pētīta pediātriskiem (10–17 gadus veciem) 2. tipa cukura diabēta pacientiem. Šajā populācijā atbilstoši devai koriģētais sitagliptīna AUC plazmā bija par aptuveni 18 % mazāks nekā pieaugušiem 2. tipa cukura diabēta pacientiem pēc 100 mg devas lietošanas. Pētījumi par sitagliptīna lietošanu 10 gadu vecumu nesasnējušiem pediātriskiem pacientiem netika veikti.

#### *Citas pacientu īpašības*

Vecuma, rases vai ķermeņa masas indeksa (KMI) dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama. Pamatojoties uz saliktu 1. fāzes farmakokinētikas datu un 1. un 2. fāzes datu populācijas farmakokinētikas analīzi, šīs īpašības klīniski nozīmīgi sitagliptīna farmakokinētiku neietekmēja.

### Metformīns

#### *Uzsūkšanās*

Pēc metformīna devas lietošanas perorāli  $T_{max}$  tiek sasniegts 2,5 stundās. 500 mg metformīna tabletes absolūtā biopieejamība veseliem indivīdiem ir aptuveni 50-60 %. Pēc perorālas devas neabsorbētā frakcija, ko konstatēja fēcēs, bija 20-30 %.

Pēc perorālas devas lietošanas metformīna absorbcija ir piesātināma un nepilnīga. Tiek pieņemts, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika nav lineāra. Lietojot metformīnu parastajās devās un pēc parastās dozēšanas shēmas, līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24-48 stundu laikā un parasti tā ir mazāka par 1 µg/ml. Kontrolētos klīniskos pētījumos maksimālais metformīna līmenis plazmā ( $C_{max}$ ) nepārsniedza 5 µg/ml, pat lietojot maksimālās devas.

Pārtika samazina un nedaudz aizkavē metformīna absorbciju. Pēc 850 mg devas lietošanas tika novērota par 40 % zemāka maksimālā koncentrācija plazmā, par 25 % samazinājās AUC un par 35 minūtēm pagarinājās laiks līdz tika sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā. Šīs samazināšanās klīniskā nozīme nav zināma.

### *Izkliede*

Saistība ar plazmas proteīniem ir nenozīmīga. Metformīns tie izkļiedēts eritrocītos. Maksimālā koncentrācija asinīs ir zemāka kā plazmā, un to novēro aptuveni vienā un tai pašā laikā. Ļoti iespējams, ka eritrocīti ir sekundārā izkļiedes telpa. Vidējais Vd ir robežās no 63-267 l.

### *Biotransformācija*

Metformīns neizmainītā veidā izdalās ar urīnu. Pētījumos ar cilvēkiem nav identificēti metabolīti.

### *Eliminācija*

Metformīna nieru klīrenss ir > 400 ml/min, kas norāda, ka metformīns eliminējas glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas ceļā. Pēc devas lietošanas perorāli, šķietamais galīgais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6,5 stundas. Ja nieru funkcija ir traucēta, nieru klīrenss samazinās proporcionāli kreatinīnam, un tādējādi eliminācijas pusperiods pagarinās, kas izraisa metformīna līmeņa paaugstināšanos plazmā.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Ar sitagliptīnu/metformīna hidrohlorīdu nav veikti pētījumi dzīvniekiem.

16 nedēļu ilgus pētījumos suņiem, kuros tie tika ārstēti tikai ar metformīnu vai ar metformīna un sitagliptīna kombināciju, papildus toksicitāti kombinācijai nenovēroja. Šajos pētījumos līmenis bez ietekmes (NOEL - *No Observed Effect Level*) tika noteikts, ja sitagliptīna iedarbība 6 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam un metformīna iedarbība aptuveni 2,5 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam.

Zemāk aprakstīti dati, kas iegūti pētījumos ar sitagliptīnu vai metformīnu atsevišķi.

### Sitagliptīns

Grauzējiem, ja sistēmiskā iedarbība 58 reizes pārsniedza iedarbības līmeni cilvēkam, novēroja toksisku ietekmi uz nierēm un aknām, bet līmeni bez ietekmes konstatēja kā atbilstošu 19 reizes lielākam par cilvēka iedarbības līmeni. Žurkām, ja iedarbība 67 reizes pārsniedza klīniskās iedarbības līmeni, novēroja priekšzobu patoloģiju; pamatojoties uz 14 nedēļu pētījumu žurkām, līmenis bez ietekmes šai atradei bija 58 reizes lielāks par iedarbības līmeni cilvēkam. Šo atražu nozīme cilvēkam nav zināma. Pārejošas ar ārstēšanu saistītas fiziskas pazīmes, no kurām dažas liecina par neirālu toksicitāti, piemēram, elpošana caur atvērtu muti, siekalošanās, baltu putu atvemšana, ataksija, trīce, samazināta aktivitāte un/vai saliekta ķermeņa poza, novēroja suņiem, ja iedarbības līmenis aptuveni 23 reizes pārsniedza klīniskās iedarbības līmeni. Turklāt ļoti nelielu vai vieglu skeleta muskuļu deģenerāciju novēroja arī histoloģiski, lietojot devas, kas rada sistēmisku iedarbību, kas aptuveni 23 reizes pārsniedz iedarbības līmeni cilvēkam. Līmenis bez ietekmes šai atradei bija pie 6 reizes lielāka iedarbības līmeņa nekā klīniskā iedarbība.

Preklīniskos pētījumos nav pierādīts, ka sitagliptīns būtu genotoksisks. Sitagliptīns nebija kancerogēns pelēm. Ja sistēmiskās iedarbības līmenis 58 reizes pārsniedza iedarbības līmeni cilvēkam, žurkām konstatēja palielinātu aknu adenomu un karcinomu sastopamību. Tā kā pierādīts, ka hepatotoksicitāte korelē ar aknu jaunveidojumu rašanos žurkām, šī palielinātā aknu audzēju sastopamība žurkām bija sekundāra hroniski toksiskai ietekmei uz aknām, lietojot šādas lielas devas. Lielā drošuma diapazona dēļ (19 reizes lielāks līmenis bez ietekmes) šīs neoplastiskās pārmaiņas netiek uzskatītas par nozīmīgām cilvēkam.

Žurku tēviņiem un mātītēm, lietojot sitagliptīnu pirms pārošanās un tās laikā, nelabvēlīgu ietekmi uz auglību nenovēroja.

Pre-/postnatālās attīstības pētījumā, kas veikts ar žurkām, sitagliptīnam blakusparādības nekonstatēja.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos konstatēja nelielu ar terapiju saistītu augļa ribu anomāliju (trūkstošas, hipoplastiskas un izlocītas ribas) biežuma palielināšanos žurku pēcnācējiem, ja sistēmiskās iedarbības līmenis vairāk nekā 29 reizes pārsniedza iedarbības līmeni cilvēkam. Trušiēm pie

iedarbības līmeņa, kas 29 reizes pārsniedz iedarbības līmeni cilvēkam, novēroja toksisku ietekmi uz mātīti. Plašā drošības intervāla dēļ šīs atrades neliecina par nozīmīgu risku cilvēka reproduktivitātei. Sitagliptīns izdalās nozīmīgā daudzumā laktējošu žurku pienā (attiecība pienā/plazmā 4:1).

### Metformīns

Preklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

mikrokristāliskā celuloze  
kalcija hidrogēnfosfāts  
kroskarmelozes nātrija sāls (E468)  
magnija stearāts (E470b)  
povidons  
nātrija laurilsulfāts

#### Apvalks

poli(vinilspirts)  
makrogols  
talks (E553b)  
titāna dioksīds (E171)  
sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
melns dzelzs oksīds (E172) (tikai 50/1000 mg)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PE/PVDH alumīnija blisteri un Al-Al blisteri.  
Iepakojumi pa 10, 28, 30, 56, 84, 168, 196, 200 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums : 2022. gada 22. jūlijs.

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
  
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
  
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
  
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.



### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJĀ KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes  
*sitagliptinum/metformini hydrochloridum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur sitagliptīna hidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 50 mg sitagliptīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tabletes

10 tabletes

28 tabletes

30 tabletes

56 tabletes

84 tabletes

168 tabletes

196 tabletes

200 tabletes

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30° C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12.**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**PVH/PE/PVDH-alumīnija blisteri**  
**Alumīnija- alumīnija blisteri**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg tabletes  
*sitagliptinum/metformini hydrochloridum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Accord

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJĀ KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes  
*sitagliptinum/metformini hydrochloridum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur sitagliptīna hidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 50 mg sitagliptīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tabletes

10 tabletes

28 tabletes

30 tabletes

56 tabletes

84 tabletes

168 tabletes

196 tabletes

200 tabletes

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30° C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg



**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**PVH/PE/PVDH-alumīnija blisteri**  
**Alumīnija- alumīnija blisteri**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg tabletes  
*sitagliptinum/metformini hydrochloridum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Accord

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes sitagliptinum/metformini hydrochloridum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošanas
3. Kā lietot Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord un kādam nolūkam to lieto**

Šīs zāles satur divas dažādas aktīvās vielas, ko sauc par sitagliptīnu un metformīnu.

- sitagliptīns pieder zāļu grupai, ko sauc par DPP-4 inhibitoriem (dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitoriem),
- metformīns pieder zāļu grupai, ko sauc par biguanīdiem.

Tās darbojas kopā, lai kontrolētu cukura līmeni pieaugušajiem pacientiem ar diabēta veidu, ko sauc par "2. tipa cukura diabētu". Šīs zāles palīdz paaugstināt pēc ēdienreizes izdalītā insulīna līmeni un samazināt organismā saražotā cukura daudzumu.

Vienlaicīgi ar uzturu un fiziskajiem vingrinājumiem šīs zāles palīdz samazināt cukura līmeni Jūsu asinīs. Šīs zāles var lietot vienas pašas vai kopā ar noteiktām citām zālēm diabēta ārstēšanai (insulīnu, sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai glitazoniem).

Kas ir 2. tipa cukura diabēts?

2. tipa cukura diabēts ir stāvoklis, kad Jūsu organisms neražo pietiekami daudz insulīna, un insulīns, ko Jūsu organisms ražo, nedarbojas tik labi, kā tam vajadzētu. Jūsu organisms arī var saražot pārāk daudz cukura.

Ja tā notiek, asinīs uzkrājas cukurs (glikoze). Tas var izraisīt nopietnas medicīniskas problēmas, piemēram, sirds slimību, nieru slimību, aklumu un amputāciju.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošanas**

**Nelietojiet Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret sitagliptīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir nekontrolēts cukura diabēts, kas izpaužas, piemēram, ar smagu hiperglikēmiju (augstu glikozes līmeni asinīs), sliktu dūšu, vemšanu, caureju, strauju ķermeņa masas zudumu, laktacidozi (skatīt "Laktacidozes riski" tālāk) vai ketoacidozi. Ketoacidoze ir stāvoklis, kad asinīs uzkrājas vielas, kuras sauc par "ketonvielām", un var sākties diabētiskā precoma.

Ketoacidozes simptomi ir sāpes vēderā, ātra un dziļa elpošana, miegainība vai neparasta augļu smarža elpā;

- ja Jums ir smaga infekcija vai dehidratācija;
- ja Jums tiks veikta rentgenoloģiskā izmeklēšana, ievadot kontrastvielu. Jums būs jāpārtrauc lietot šīs zāles rentgenoloģiskās izmeklēšanas laikā un vēl 2 vai vairāk dienas pēc tam, kā norādījis ārsts, atkarībā no tā, kā darbojas Jūsu nierēs;
- ja Jums nesen bijusi sirdslēkme vai smagas asinsrites sistēmas problēmas, kā šoks, vai apgrūtināta elpošana;
- ja Jums ir aknu problēmas;
- ja Jūs pārmērīgi lietojat alkoholu (vai nu katru dienu vai laiku pa laikam);
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Nelietojiet šīs zāles, ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums un konsultējieties ar ārstu par citiem diabēta kontroles veidiem. Ja neesat par to pārliecināts, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ziņots par aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) gadījumiem pacientiem, kuri lieto šīs zāles (skatīt 4. punktu).

Ja Jums uz ādas veidojas pūšļi, tā var būt slimības, ko sauc par bullozo pemfigoīdu, pazīme. Ārsts var Jums lūgt pārtraukt lietot šīs zāles.

### **Laktacidozes riski**

Šīs zāles var izraisīt ļoti reti sastopamu, bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi, jo īpaši, ja Jūsu nierēs nedarbojas pareizi. Laktacidozes risks paaugstinās arī nekontrolēta cukura diabēta, smagu infekciju, ilgstošas badošanās vai alkohola lietošanas, dehidratācijas (skatīt sīkāku informāciju tālāk) un aknu problēmu gadījumā, kā arī jebkuros medicīniskos stāvokļos, kuru gadījumā ir traucēta skābekļa piegāde kādai ķermeņa daļai (piemēram, smaga akūta sirds slimība).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

**Īslaicīgi pārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja Jums ir stāvoklis, kas varētu būt saistīts ar dehidratāciju** (nozīmīgu organisma atūdeņošanos), piemēram, smaga vemšana, caureja, drudzis, pārkaršana vai samazināta šķidrums uzņemšana. Konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

**Pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums rodas kāds no laktacidozes simptomiem, jo šis stāvoklis var izraisīt komu.**

Laktacidozes simptomi ietver:

- vemšanu,
- sāpes vēderā,
- muskuļu krampjus,
- vispārēju sliktu pašsajūtu ar izteiktu nogurumu,
- elpošanas grūtības,
- pazeminātu ķermeņa temperatūru un sirdsklauves.

Laktacidoze ir neatliekami ārstējams medicīniskais stāvoklis un tā jāārstē slimnīcā.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Ja Jums ir vai agrāk ir bijusi aizkuņģa dziedzera slimība (piemēram, pankreatīts);
- Jums ir vai agrāk ir bijuši žultsakmeņi, alkohola atkarība vai ļoti augsts triglicerīdu (tauku veids) līmenis Jūsu asinīs. Šie medicīniskie stāvokļi var Jums paaugstināt pankreatīta iespējamību (skatīt 4. punktu);
- Jums ir 1. tipa cukura diabēts. Dažreiz to sauc par insulīnatkarīgo cukura diabētu;
- Jums ir vai ir bijušas alerģiskas reakcijas pret sitagliptīnu, metformīnu vai šīm zālēm (skatīt 4. punktu);

- Jūs lietojat sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu (zāles cukura diabēta ārstēšanai) kopā ar šīm zālēm, Jums varētu samazināties cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija). Ārsts var samazināt sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devu.

Ja Jums ir nepieciešama liela apjoma ķirurģiska operācija, Jums ir jāpārtrauc lietot šīs zāles procedūras laikā un kādu laiku pēc tās. Ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar šīm zālēm.

Ja neesat pārlicināts, ka iepriekš minētais attiecas uz Jums, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ārstēšanas ar šīm zālēm laikā, ārsts pārbaudīs Jūsu nieru darbību vismaz reizi gadā vai biežāk, ja esat gados vecāks cilvēks un/vai, ja Jums ir pavājināta nieru darbība.

### **Bērni un pusaudži**

Bērni un pusaudži vecumā līdz 18 gadiem nedrīkst lietot šīs zāles. 10–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem tās nav efektīvas. Nav zināms, vai šīs zāles ir drošas un efektīvas, lietojot bērniem līdz 10 gadu vecumam.

### **Citas zāles un Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Ja Jums asinīs ir nepieciešams injicēt kontrastvielu, kas satur jodu, piemēram, saistībā ar rentģenu vai skenēšanu, Jums ir jāpārtrauc lietot šīs zāles pirms injekcijas vai injekcijas laikā. Ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar šīm zālēm.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jums varētu būt nepieciešams veikt biežākus glikozes līmeņa noteikšanas un nieru darbības testus, vai arī ārstam var rasties nepieciešamība pielāgot šo zāļu devu. It īpaši svarīgi ir pastāstīt par šādām zālēm:

- zālēm (iekšķīgi lietojamām, inhalējamām vai injicējamām), ko lieto ar iekaisumu saistītu slimību ārstēšanā, tādu kā astma un artrīts (kortikosteroīdi);
- zālēm, kas palielina urīna izdalīšanos (diurētiskajiem līdzekļiem);
- zālēm, ko lieto sāpju un iekaisuma ārstēšanai (NSPL un COX-2 inhibitoriem, piemēram, ibuprofēnu un celekoksibu);
- noteiktām zālēm augsta asinsspiediena ārstēšanai (AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru antagonistiem);
- specifiskām zālēm bronhiālās astmas ārstēšanai (β-simpatomimētiskajiem līdzekļiem);
- jodu saturošām kontrastvielām un etilspirtu saturošām zālēm;
- dažām zālēm, ko lieto, lai ārstētu kuņģa slimības, piemēram, cimetidīnu;
- ranolazīnu - zālēm, ko lieto stenokardijas ārstēšanai;
- dolutegravīru - zālēm, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- vandetanību - zālēm, ko lieto noteikta veida vairogdziedzera vēža (vairogdziedzera medullārā vēža) ārstēšanai;
- digoksīnu (lieto neregulāras sirdsdarbības un citu sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai). Ja vienlaicīgi tiek lietotas šīs zāles, var būt jākontrolē digoksīna līmenis asinīs.

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord kopā ar alkoholu**

Šo zāļu terapijas laikā izvairieties no pārmērīgas alkohola lietošanas, jo tas var palielināt laktacidozes risku (skatīt sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles grūtniecības laikā vai barošanas ar krūti laikā. Skatīt 2. punktu "Nelietojiet Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord šādos gadījumos".

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šīs zāles neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr ziņots par reiboni un miegainību, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Šo zāļu lietošana kopā ar zālēm, ko sauc par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai ar insulīnu, var izraisīt hipoglikēmiju, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, vai strādāt vietās bez droša atbalsta.

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Lietojiet vienu tableti:
  - divas reizes dienā, iekšķīgi
  - ēšanas laikā, lai izvairītos no gremošanas traucējumiem.
- Ārsts varētu palielināt Jūsu zāļu devu, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs.
- Ja Jums ir pavājināta nieru darbība, ārsts var parakstīt mazāku devu.

Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm Jums jāturpina noteiktās diētas ievērošana un jāuzmanās, lai visas dienas laikā vienmērīgi tiktu uzņemti oglehidrāti.

Maz ticams, ka šīs zāles vienas pašas radīs patoloģiski zemu cukura līmeni asinīs (hipoglikēmiju). Ja šīs zāles lieto kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai ar insulīnu, var samazināties cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija) un ārsts tāpēc var samazināt sulfonilurīnvielas vai insulīna devu.

### **Ja esat lietojis Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis šīs zāles vairāk nekā norādīts, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Dodieties uz slimnīcu, ja Jums ir laktacidozes simptomi, piemēram, saaukstēšanās vai diskomforta sajūta, izteikti slikta dūša vai vemšana, vēdergrauzes, neizskaidrojams svara zudums, muskuļu krampji vai paātrināta elpošana (skatīt sadaļu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

### **Ja esat aizmirsis lietot Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Ja esat izlaidis devu, ieņemiet to tiklīdz atceraties. Ja neatceraties par to līdz nākamās devas lietošanas laikam, izlaidiet aizmirsto devu pavisam un atgriezieties pie parastās lietošanas shēmas. Nelietojiet dubultu šo zāļu devu.

### **Ja pārtraucat lietot Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Turpiniet lietot šīs zāles tik ilgi, cik ārsts norādījis, jo tā Jūs varat palīdzēt arī turpmāk kontrolēt cukura līmeni asinīs. Jūs nedrīkstat pārtraukt šo zāļu lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Ja Jūs pārtraucat šo zāļu lietošanu, Jūsu cukura līmenis asinīs var atkal paaugstināties.

Ja Jums rodas kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties PĀRTRAUCIET šo zāļu lietošanu un sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no šīm nopietnajām blakusparādībām:

- stipras un nepārejošas sāpes vēderā (kuņģa apvidū), kas var izstarot uz muguru, kopā ar vemšanu vai bez tās, jo tās var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) pazīmes.

Šīs zāles var izraisīt ļoti retu (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem), bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi (skatīt sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"). Ja tas notiek, **pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu**, jo laktacidoze var izraisīt komu.

Ja Jums ir smaga alerģiska reakcija (biežums - nav zināmi), tajā skaitā izsitumi, nātrene, ādas izsitumi ar pūslīšu veidošanos/ādas lobīšanās un sejas, lūpu, mēles un rīkles tūska, kas var apgrūtināt elpošanu vai rīšanu, pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts varētu Jums nozīmēt zāles alerģijas ārstēšanai un citas zāles cukura diabēta ārstēšanai.

Dažiem pacientiem pēc sitagliptīna pievienošanas metformīnam radās šādas blakusparādības: bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem): zems cukura līmenis asinīs, slikta dūša, vēdera uzpūšanās, vemšana, retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem): vēdergrauzes, caureja, aizcietējums, miegainība.

Dažiem pacientiem, uzsākot kombinētu terapiju ar sitagliptīnu un metformīnu, radās caureja, slikta dūša, vēdera uzpūšanās, aizcietējums, vēdergrauzes vai vemšana (bieži sastopamas blakusparādības).

Dažiem pacientiem šo zāļu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (piemēram, glimepirīda) kombinētās lietošanas laikā radās šādas blakusparādības: ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem): zems cukura līmenis asinīs, bieži: aizcietējums.

Dažiem pacientiem šo zāļu un pioglitazona kombinētās lietošanas laikā radās šādas blakusparādības: bieži: roku vai kāju tūska.

Dažiem pacientiem šo zāļu un insulīna kombinētās lietošanas laikā radās šādas blakusparādības: ļoti bieži: zems cukura līmenis asinīs, retāk: sausa mute, galvassāpes.

Dažiem pacientiem, klīniskajos pētījumos lietojot sitagliptīnu (viena no šo zāļu aktīvajām vielām) vienu pašu vai pēcreģistrācijas periodā lietojot šīs zāles vai sitagliptīnu vienu pašu un/vai kopā ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai, radās šādas blakusparādības: bieži: zems cukura līmenis asinīs, galvassāpes, augšējo elpceļu infekcija, aizlikts vai pilošs deguns un iekaisis kakls, osteoartrīts, sāpes rokās vai kājās, retāk: reibonis, aizcietējums, nieze, reti: samazināts trombocītu skaits, biežums - nav zināmi: nieru problēmas (dažreiz nepieciešama dialīze), vemšana, sāpes locītavās, muskuļu sāpes, muguras sāpes, intersticiālā plaušu slimība, bullozais pemfigoīds (ādas pūšļu veids).

Dažiem pacientiem, lietojot tikai metformīnu, ziņots par sekojošām blakusparādībām: ļoti bieži: slikta dūša, vemšana, caureja, vēdergrauzes un ēstgribas zudums. Šie simptomi var parādīties tad, kad Jūs sākat lietot metformīnu un parasti tie izzūd. bieži: metāliska garša, ļoti reti: pazemināts B12 vitamīna līmenis, hepatīts (aknu problēmas), nātrene, ādas apsārtums (izsitumi) vai nieze.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.



## 5. Kā uzglabāt Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord satur

- Aktīvās vielas ir sitagliptīns un metformīns.

#### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete (tablete) satur sitagliptīna hidrochlorīda monohidrātu, kas atbilst 50 mg sitagliptīna, un 850 mg metformīna hidrochlorīda.

#### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete (tablete) satur sitagliptīna hidrochlorīda monohidrātu, kas atbilst 50 mg sitagliptīna, un 1000 mg metformīna hidrochlorīda.

- Citas sastāvdaļas ir: tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze (E460), kalcija hidroģēnfosfāts, kroskarmelozes nātrija sāls (E468), magnija stearāts (E470b), povidons, nātrija laurilsulfāts. Tabletes apvalks satur: polivinilspirtu, makrogolu, talku (E553b), titāna dioksīdu (E171), sarkano dzelzs oksīdu (E172) un melno dzelzs oksīdu (E172) (tikai 50/1000 mg). Skatīt 2. punktu “Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord satur nātriju”.

### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord ārējais izskats un iepakojums

#### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Sārtas krāsas, kapsulas formas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu 'SM2' vienā pusē un gludu otru pusi. Izmērs: 20x10 mm.

#### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Sarkanās krāsas, kapsulas formas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu 'SM3' vienā pusē un gludu otru pusi. Izmērs: 21x10 mm.

PVH/PE/PVDH alumīnija blisteri un Al-Al blisteri. Iepakojumi pa 10, 28, 30, 56, 84, 168, 196, 200 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,

08039 Barcelona,

Spānija

### Ražotājs

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

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

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.