

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita  
Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita  
Kull pillola fiha sitagliptin hydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita  
Kull pillola fiha sitagliptin hydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin u 1,000 mg ta' metformin hydrochloride.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita  
Pillola miksijin b'rita ta' kulur roża, forma ta' kapsula, imnaqqxa b' 'SM2' fuq naħa waħda u bl-ebda tnaqqix fuq in-naħa l-oħra. Dimensjoni: 20x10 mm.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita  
Pillola miksijin b'rita ta' kulur aħmar, forma ta' kapsula, imnaqqxa b' 'SM3' fuq naħa waħda u bl-ebda tnaqqix fuq in-naħa l-oħra. Tul: 21x10 mm.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Għal pazjenti adulti b' dijabete mellitus tip 2:

Huwa indikat bħala zieda mad-dieta u ma' l-eżerċizzju biex itejjeb il-kontroll glicemiku għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament, fuq id-doża massima ttollerata ta' metformin waħdu jew għal dawk li diġà qegħdin jiġu kkurati b' kumbinazzjoni ta' sitagliptin u metformin.

Huwa indikat f' kumbinazzjoni ma' sulphonylurea (jiġifieri, terapija ta' kumbinazzjoni tripla) bħala zieda mad-dieta u l-eżerċizzju f' pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq id-doża massima ttollerata ta' metformin u sulphonylurea.

Huwa indikat bħala terapija tripla kombinata ma' agonist ta' peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) (jiġifieri, thiazolidinedione) bħala zieda mad-dieta u l-eżerċizzju f' pazjenti mhux ikkontrollati adegwament b' metformin u agonist ta' PPAR $\gamma$  bid-doża massima ttollerata tagħhom.

Huwa indikat ukoll bħala zieda mal-insulina (jiġifieri, terapija tripla kombinata) bħala zieda mad-dieta u mal-eżerċizzju biex jitjeb il-kontroll taz-zokkor fid-demm f' pazjenti meta doża stabbli ta' insulina u ta' metformin waħdu ma jipprovdux kontroll adegwat.

## 4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jinghata

### Požologija

Id-doża ta' terapija kontra l-iperglicemija b' sitagliptin/metformin hydrochloride għandha tkun individwalizzata fuq il-baži tal-korskurrenti, l-effettività, u t-tolerabbiltà tal-pazjent waqt li ma tinqabiżx id-doża massima ta' kuljum irrakkomandata ta' 100 mg sitagliptin.

### ***Adulti b'funzjoni renali normali (GFR ≥ 90 mL/min)***

#### Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq id-doża massima ttollerata ta' monoterapija b' metformin

Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq metformin waħdu, id-doża tal-bidu tas-soltu għandha tkun ta' 50 mg sitagliptin darbtejn kuljum (doża totali ta' kuljum 100 mg) kif ukoll id-dożata' metformin li tkun diġà bdiet tittiehed.

#### Għal pazjenti li sejrjn jaqilbu minn għoti konkomitanti ta' sitagliptin u metformin

Għal pazjenti li sejrjn jaqilbu minn għoti konkomitanti ta' sitagliptin u metformin, sitagliptin/metformin hydrochloride għandu jinbeda fid-doża ta' sitagliptin u metformin li tkun diġà bdiet tittiehed.

#### Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq terapija doppja kombinata bid-doża massima ttollerata ta' metformin u sulphonylurea

Id-doża għandha ttiprovdi sitagliptin 50 mg darbtejn kuljum (doża totali ta' kuljum 100 mg) u doża ta' metformin simili għad-doża li diġà qegħda tittiehed. Meta sitagliptin/metformin hydrochloride jintuża f'kombinazzjoni ma' sulphonylurea, tista' tkun meħtieġa doża aktar baxxa ta' sulphonylurea biex tnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4).

#### Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq terapija doppja kombinata bid-doża massima ttollerata ta' metformin u agonist ta' PPAR $\gamma$

Id-doża għandha ttiprovdi sitagliptin mogħti bhala 50 mg darbtejn kuljum (doża totali ta' kuljum 100 mg) u doża ta' metformin simili għad-doża li diġà qieghda tittiehed.

#### Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq terapija doppja kombinata b'insulina u d-dożamassima ttollerata ta' metformin

Id-doża għandha ttiprovdi sitagliptin b' doża ta' 50 mg darbtejn kuljum (doża totali ta' kuljum ta' 100 mg) u doża ta' metformin simili għad-doża li diġà qieghda tittiehed. Meta sitagliptin/metformin hydrochloride jintuża flimkien mal-insulina, tista' tkun meħtieġa doża aktar baxxa biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4).

Għal doži differenti ta' metformin, sitagliptin/metformin hydrochloride jinsab bhala 50 mg sitagliptin u 850 mg metforminhydrochloride jew 1,000 mg metformin hydrochloride.

Il-pazjenti kollha għandhom ikomplu bid-dieta rrakkomandata tagħhom li tinkludi t-tqassim adegwatta' karboidrat matul il-jum.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment renali*

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli [GFR - *glomerular filtration rate*] ≥ 60 mL/min). Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbeda t-trattament bi prodotti li jkun fihom metformin u mill-inqas kull sena wara dan. F'pazjenti b'riskju akbar ta' aktar progressjoni ta' indeboliment renali u fl-anzjani, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata b'mod aktar frekwenti, eż. kull 3-6 xhur.

Id-doża massima ta' kuljum ta' metformin preferibbilment għandha tinqasam fi 2-3 doži

kuljum. F'pazjenti b'GFR < 60 mL/min fatturi li jistgħu jzidu r-riskju ta' aċidożi lattika (ara sezzjoni 4.4) għandhom jiġu analizzati qabel ma jiġi kkunsidrat il-bidu ta' metformin.

Jekk ma tkunx disponibbli qawwa adegwata ta' sitagliptin/metformin hydrochloride, għandhom jiġu użati monokomponenti individwali minflok il-kombinazzjoni ta' doża fissa.

<b>GFR mL/min</b>	<b>Metformin</b>	<b>Sitagliptin</b>
60-89	Doża massima ta' kuljum hi 3,000 mg. F'konnessjoni ma' funzjoni renali li qed tonqos, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża.	Doża massima ta' kuljum hi 100 mg.
45-59	Doża massima ta' kuljum hi 2,000 mg. L-ogħla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	Doża massima ta' kuljum hi 100 mg.
30-44	Doża massima ta' kuljum hi 1,000 mg. L-ogħla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	Doża massima ta' kuljum hi 50 mg.
< 30	Metformin huwa kontraindikata.	Doża massima ta' kuljum hi 25 mg.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Sitagliptin/metformin hydrochloride m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

#### *Anzjani*

Minhabba li metformin u sitagliptin huma eliminati mill-kliewi, sitagliptin/metformin hydrochloride għandu jintuża b'kawtela fuqpazjenti li huma akbar fl-età. Sorveljanza tal-funzjoni tal-kliewi hija neċessarja biex tghin fil-prevenzjoni ta' aċidożi lattika assoċjata ma' metformin, partikolarment fl-anzjani (ara sezzjonijiet 4.3 and 4.4).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Sitagliptin/metformin hydrochloridem'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti b'eta minn 10 snin sa 17-il sena minhabba effikaċjainsuffiċjenti. *Data* disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1, u 5.2. Sitagliptin/metformin hydrochloride ma giex studjat f'pazjenti pedjatriki taht l-età ta' 10 snin.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

#### Użu orali.

Sitagliptin/metformin hydrochloride għandu jingħata darbtejn kuljum mal-ikel sabiex jitnaqqsu r-reazzjonijiet gastrointestinali avversi assoċjati ma' metformin.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sitagliptin/metformin hydrochloride huwa kontraindikata f'pazjenti b':

- sensitività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1 (ara sezzjonijiet 4.4 and 4.8);
- kull tip ta' aċidożi metabolika akuta (bħal aċidożi lattika, ketoaċidożi dijabetika);
- stat ta' qabel koma tad-dijabete;
- insuffiċjenza renali severa (GFR < 30 mL/min) (ara sezzjoni 4.4);
- kundizzjonijiet akuti bil-potenzjal li jbiddu l-funzjoni tal-kliewi bħalma huma:
  - deidratazzjoni,
  - infezzjoni severa,
  - xokk,

- għoti intravaskulari ta' mediċini ta' kuntrast li fihom il-jodju (ara sezzjoni 4.4);
- mard akut jew kroniku li jista' jikkawża ipoksja tat-tessut bħalma huwa:
- falliment kardijaku jew respiratorju,
- infart majokardjali reċenti,
- xokk;
- indeboliment epatiku;
- intossikazzjoni akuta bl-alkoħol, alkoħoliżmu;
- treddigh.

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

##### Ġenerali

Sitagliptin/metformin hydrochloride m'għandux jintuża f' pazjenti b' dijabete tip 1 jew għall-kura ta' ketoacidożi dijabetika.

##### Pankreatite akuta

L-użu ta' inibituri ta' DPP-4 għe assoċjat ma' riskju li tiżviluppa pankreatite akuta. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati bis-sintomu li huwa karatteristiku tal-pankreatite akuta: uġiġħ addominali persistenti u sever. Riżoluzzjonijiet tal-pankreatite għew osservati wara l-waqfien ta' sitagliptin (bi jew mingħajr kura ta' appoġġ), iżda għew irrapportati każijiet rari ħafna ta' pankreatite nekrotizzanti jew emorraġika u/jew mewt. Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, sitagliptin/metformin hydrochloride u prodotti mediċinali oħrajnli potenzjalment huma suspettużi għandhom jitwaqqfu; jekk tiġi kkonfermata pankreatite akuta, sitagliptin/metformin hydrochloride m'għandux jinbeda mill-ġdid. Għandu jkun hemm kawtela f' pazjenti bi storja ta' pankreatite.

##### Aċidożi lattika

Aċidożi lattika, komplikazzjoni metabolika rari ħafna iżda serja, il-biċċa l-kbira sseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali jew mard kardjorespiratorju jew sepsi. Akkumulazzjoni ta' metformin isseħħma' aggravar akut tal-funzjoni renali u żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika.

F'każ ta' deidratazzjoni (rimettar sever, dijarea, deni jew tnaqqis fit-teħid ta' fluwidu), metformin għandu jitwaqqaf b' mod temporanju u huwa rakkomandat kuntatt ma' professjonist fil-kura tas-saħħa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jfixklu l-funzjoni renali b' mod akut (bħal sustanzi kontra l-pressjoni għolja, dijuretiċi u NSAIDs) għandhom jinbdew b' kawtela f' pazjenti ttrattati b' metformin. Fatturi oħra ta' riskju għal aċidożi lattika huma konsum eċċessiv ta' alkoħol, insuffiċjenza epatika, dijabete ikkontrollata b' mod mhux adegwat, ketożi, sawm fit-tul u kwalunkwe kundizzjoni assoċjata ma' nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti, kif ukoll l-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw aċidożi lattika (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Pazjenti u/jew dawk li jikkurawhom għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' aċidożi lattika. Aċidożi lattika hija kkaratterizzata minn qtugħ ta' nifs aċidotiku, uġiġħ addominali, bugħawwieġ fil-muskoli, astenija u ipotermija segwiti minn koma. F'każ ta' sintomi suspettati, il-pazjent għandu jieqaf jieħu metformin u jfittex attenzjoni medika immedjata. Sejbiet dijanjostiċi tal-laboratorju huma tnaqqis fil-pH tad-dem ( < 7.35), żieda fil-livelli ta' lactate fil-plażma (>5 mmol/l) u żieda fl-anion gap u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate.

##### Funzjoni renali

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbeda t-trattament u b' mod regolari wara dan (ara sezzjoni 4.2). Sitagliptin/metformin hydrochloride huwa kontraindikata f' pazjenti b' GFR < 30 mL/min u għandu jitwaqqaf temporanjament fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jibdlu l-funzjoni renali (ara sezzjoni 4.3).

## Ipglicemija

Pazjenti li qegħdin jirċievu sitagliptin/metformin hydrochloride flimkien ma' sulphonylurea jew mal-insulina, jistgħu jkunu f'riskju għal ipoglicemija. Għaldaqstant, jista' jkun mehtieg tnaqqis fid-doża tas-sulphonylurea jew tal-insulina.

## Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Wara t-tqegħid fis-suq kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva serji f'pazjenti kkurati b' sitagliptin. Dawn ir-reazzjonijiet inkludew anafilassi, angjoedima, u kundizzjonijiet esfoljattivi tal-ġilda nkluz is-sindromu ta' Stevens-Johnson. Dawn ir-reazzjonijiet seħħew fi żmien l-ewwel 3 xhur wara l-bidu ta' kura b' sitagliptin, b'xi rapporti li għaw ukoll wara l-ewwel doża. Jekk tkun issuspettata reazzjoni ta' sensitività eċċessiva, sitagliptin/metformin hydrochloride għandu jitwaqqaf, għandhom jiġu stmati kawżi potenzjali oħrajn għall-avveniment, u għandha tinbeda kura alternattiva għad-dijabete (arasezzjoni 4.8).

## Pemfigojd bulluż

Wara t-tqegħid fis-suq kien hemm rapporti ta' pemfigojd bulluż f'pazjenti li kienu qed jieħdu inibituri ta' DPP-4 inkluz sitagliptin. Jekk ikun issuspettat pemfigojd bulluż, sitagliptin/metformin hydrochloride għandu jitwaqqaf.

## Kirurgija

itagliptin/metformin hydrochloride għandu jitwaqqaf fil-hin ta' kirurgija taħt anestezija ġenerali, fis-sinsla tad-dahar jew epidurali.

It-terapija tista' terġa' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 siegħa wara l-kirurgija jew wara li tinbeda mill-ġdid nutrizzjoni orali u bil-patt li l-funzjoni renali tkun għet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli.

## Għoti ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati

Għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati jista' jwassal għal nefropatija kkawżata mill-kuntrast, li twassal għal akkumulazzjoni ta' metformin u riskju akbar ta' aċidożi lattika. Sitagliptin/metformin hydrochloride għandu jitwaqqaf qabel jew fil-hin tal-proċedura tat-teħid tal-immagni u m'għandux jerġa' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun għet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

## Bidla fl-istat kliniku ta' pazjenti b' dijabete tip 2 li diġà kienu kkontrollati

Pazjent b' dijabete tip 2 li diġà kien ikkontrollat sewwa fuq sitagliptin/metformin hydrochloride li jiżviluppa anormalitajiet tal-laboratorju jew mard kliniku (speċjalment mard vag u mard mhux ċar biżżejjed) għandu jiġi evalwat minnufih għal evidenza ta' ketoaċidożi jew aċidożi lattika. L-evalwazzjoni għandha tinkludi elettroliti u ketoni fis-serum, zokkor fid-dem, u, jekk indikati, livelli ta' pH, lactate, pyruvate, u metformin fid-dem. Jekk isseħħ aċidożi ta' forma waħda jew l-oħra, il-kura għandha titwaqqaf minnufih u jinbdew miżuri korrettivi adattati.

## Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

L-għoti konkomitanti ta' doži multipli ta' sitagliptin (50 mg darbtejn kuljum) u metformin (1,000 mg darbtejn kuljum) ma biddilx b' mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' sitagliptin jew ta' metformin f'pazjenti b' dijabete tip 2.

Ma sarux studji farmakokinetiċi ta' interazzjoni ta' mediċini b' sitagliptin/metformin hydrochloride; madankollu, studji bħal dawn saru individwalment bis-sustanzi attivi, sitagliptin u metformin.

#### Użu fl-istess waqt mhuwiex rakkomandat

##### Alkoħol

Intossikazzjoni bl-alkoħol hija assoċjata ma' risku akbar ta' aċidożi lattika, b' mod partikolari f'kazijiet ta' sawm, malnutrizzjoni jew indeboliment epatiku.

##### Sustanzi ta' kuntrast jodinati

Sitagliptin/metformin hydrochloride irid jitwaqqaf qabel jew fil-ħin tal-proċedura tat-teħid tal-immagna u m'għandux jerga' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun giet evalwata mill-ġdid unstabli li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

#### Taħlitiet li jeħtieġu prekawzjonijiet għall-użu

Xi prodotti mediċinali jistgħu jaffettwaw il-funzjoni renali b' mod ħazin u dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika, eż. NSAIDs, inklużi inibituri selettivi ta' cyclo-oxygenase (COX) II, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II u diuretiki, speċjalment diuretiki *loop*. Meta tibda jew tuża prodotti bħal dawn flimkien ma' metformin, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali.

L-użu konkomitanti ta' mediċini li jinterferixxu mas-sistemi komuni ta' trasport mit-tubuli tal-kliewiinvoluti fl-eliminazzjoni ta' metformin mill-kliewi (eż., it-trasportatur organiku katjoniku 2 [OCT2 - organic cationic transporter-2] / inibituri ta' ħafna mediċini u ta' estrużjoni ta' tossini [MATE multidrug and toxin extrusion] bħal ranolazine, vandetanib, dolutegravir, u cimetidine) jista' jżid l-esponiment sistemiku għal metformin u jista' jżid ir-riskju għal aċidożi lattika. Qis il-benefiċċji u r-riskji tal-użu konkomitanti. Għandu jitqies monitoraġġ mill-qrib tal-kontroll glicemiku, aġġustament tad-doża fil-pożoloġija rakkomandata u bidliet fit-trattament tad-dijabete meta prodotti bħal dawn jingħataw fl-istess ħin.

Il-glukokortikosteroidi (mogħtija permezz ta' rotot sistemiċi u lokali), agonisti tar-riċetturi ta' beta 2, u diuretiki għandhom attività iperglicemika minnhom infushom. Il-pazjenti għandhom ikunu infurmati u għandha ssir sorveljanza aktar frekwenti taz-zokkor fid-demm, speċjalment fil-bidu ta' kura bi prodotti mediċinali bħal dawn. Jekk meħtieġ, id-doża ta' prodott mediċinali kontra l-iperglicemija bil-prodott mediċinali l-iehor għandha tkun aġġustata waqt it-terapija u wara li jitwaqqaf.

Impedituri-ACE jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' zokkor fid-demm. Jekk meħtieġ, id-doża ta' prodott mediċinali kontra l-iperglicemija bil-prodott mediċinali l-iehor għandha tkun aġġustata waqt it-terapija u wara li jitwaqqaf.

#### Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq sitagliptin

Dejta *in vitro* u klinika hawn taħt tissuġġerixxi li hemm ftit riskju għal interazzjonijiet klinikament sinifikanti wara l-ġħoti ta' prodotti mediċinali oħra.

Studji *in vitro* indikaw li l-enzima primarja responsabbli għall-metaboliżmu limitat ta' sitagliptin hija CYP3A4, b'kontribuzzjoni minn CYP2C8. F'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, il-metaboliżmu, inkluż dak permezz ta' CYP3A4, għandu biss rwol żgħir fir-rata ta' eliminazzjoni ta' sitagliptin. Il-metaboliżmu jista' jkollu rwol aktar sinifikanti fl-eliminazzjoni ta' sitagliptin fl-isfond ta' indeboliment tal-kliewi sever jew mard tal-kliewi tal-aħħar fażi (ESRD). Għal din ir-raġuni, huwa possibbli li impedituri qawwija ta' CYP3A4 (jigifieri, ketoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycin) jistgħu jbiddu l-farmakokinetika ta' sitagliptin f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew ESRD. L-effetti ta' impedituri qawwija ta' CYP3A4 fl-isfond ta' indeboliment tal-kliewi ma'għwax stmati fi studju kliniku.

Studji ta' trasport *in vitro* urew li sitagliptin huwa sottostrat għal p-glycoprotein u organic anion transporter-3 (OAT3). Trasport ta' sitagliptin medjat minn OAT3 kien imfixkel minn probenecid *in vitro*, għalkemm hemm ftit riskju ta' interazzjoni klinikament sinifikanti. Għoti konkomitanti ta' impedituri OAT3 ma kienx evalwat *in vivo*.

*Ciclosporin*: Sar studju biex jistma l-effett ta' ciclosporin, impeditur qawwi tal-glikoproteina-p, fuq il-farmakokinetika ta' sitagliptin. Għoti flimkien ta' doża orali waħda ta' 100 mg ta' sitagliptin u doża orali waħda ta' 600 mg ta' ciclosporin żiedet l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' sitagliptin b' madwar 29 % u 68 %, rispettivament. Dawn il-bidliet fil-farmakokinetika ta' sitagliptin ma kinux ikkunsidrati li għandhom sinifikat kliniku. It-tnehhija ta' sitagliptin mill-kliewi ma kinitx mibdula b' mod sinifikanti. Għalhekk, mhumiex mistennija interazzjonijiet sinifikanti b' impedituri oħrajn tal-glikoproteina p.

#### Effetti ta' sitagliptin fuq prodotti mediċinali oħrajn

*Digoxin*: Sitagliptin kellu effett żgħir fuq il-koncentrazzjonijiet ta' digoxin fil-plażma. Wara l-għoti ta' 0.25 mg digoxin flimkien ma' 100 mg ta' sitagliptin kuljum għal 10 ijiem, l-AUC ta' digoxin fil-plażma żdiedet b' medja ta' 11 %, u s-C<sub>max</sub> tal-plażma b' medja ta' 18 %. Ma huwa rakkomandat l-ebda agġustament fid-doża ta' digoxin. Madankollu, pazjenti b' riskju ta' tossicità ta' digoxin għandhom ikunu mmonitorjati għal dan meta sitagliptin u digoxin jingħataw flimkien.

Dejta *in vitro* tissuġġerixxi li sitagliptin ma jfixkilx u lanqas jinduċi iżoenżmi CYP450. Fi studji kliniċi, sitagliptin ma bidilx b' mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' metformin, glyburide, simvastatin, rosiglitazone, warfarin, jew kontraċettivi orali, li tipprovd i evidenza *in vivo* ta' tendenza baxxa f' li

jikkaguna interazzjonijiet ma' sottostrati ta' CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, u t-trasportatur katijonikuorganiku (OCT). Sitagliptin jista' jkun impeditur dgħajjef ta' p-glycoprotein *in vivo*.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

M'hemmx dejta adegwata dwar l-użu ta' sitagliptin f' nisa tqal. Studji f' animali urew effetti tossikufuq is-sistema riproduttiva b' doži għoljin ta' sitagliptin (ara sezzjoni 5.3).

Dejta limitata tissuġġerixxi li l-użu ta' metformin f' nisa tqal mhux assoċjat ma żieda fir-riskju ta' formazzjoni difettuża. Studji f' animali b' metformin ma jurux li hemm effetti ħżiena fuq it-tqala, l-iżvilupp tal-embriju jew tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid (ara wkoll sezzjoni 5.3).

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord m'għandux jintuża waqt it-tqala. Jekk pazjenta tixtieq li toħroġ tqala jew jekk isseħħ tqala, il-kura għandha titwaqqaf u l-pazjenta għandha tinqaleb għal kura bl-insulina mill-aktar fis possibbli.

### Treddigh

Ma sar l-ebda studju b' sustanzi attivi kkombinati ta' dan il-prodott mediċinali f' animali li qegħdin iredgħu. Fi studji magħmula bis-sustanzi attivi individwali, kemm sitagliptin u kemm metformin jitfaċċaw fil-ħalib ta' firien li jkunu qegħdin iredgħu. Metformin johroġ fil-ħalib tal-omm f' ammontiżgħar. Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord għalhekk m'għandux jintuża f' nisa li qegħdin iredgħu (ara sezzjoni 4.3).

### Fertilità

Dejta dwar l-animali ma tindikax li kura b' sitagliptin għandha effett fuq il-fertilità tal-animalmaskili u femminili. M'hemmx dejta dwar il-bnedmin.



#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan u l-użu ta' magni, wiehed għandu jżomm f'moħħu li ġew irrappurtati sturdament u nġhas tqil b'sitagliptin.

Barra minn hekk, il-pazjenti għandhom ikunu mwissija dwar ir-riskju ta' ipoglicemija meta sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord jintuża f'kombinazzjoni ma' sulphonylurea jew mal-insulina.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ma saru l-ebda provi terapewtiċi kliniċi b'pilloli sitagliptin/metformin hydrochloride, madankollu ntweriet il-bijoekwivalenza ta' sitagliptin/metformin hydrochloride ma' sitagliptin u metformin mgħotjin flimkien (ara sezzjoni 5.2). Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi serji inkluż pankreatite u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva. Ipoglicemija kienet irrappurtata flimkien ma' sulphonylurea (13.8 %) u l-insulina (10.9 %).

##### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

##### Sitagliptin u metformin

Reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht bħala terminu ppreferut minn MedDRA permezz ta' klassi ta' sistema ta' organi u frekwenza assoluta (Tabella 1). Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

**Tabella 1: Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi identifikati minn studji kliniċi kkontrollati biplaċebo ta' sitagliptin u metformin wahedhom, u minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq**

Reazzjoni avversa	Frekwenza tar-reazzjoni avversa
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
tromboċitopenija	Rari
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva inkluż risponsi anafilattiċi <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	
ipoglicemija <sup>†</sup>	Komuni
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
ħedla ta' nġhas	Mhix komuni
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	
mard tal-interstizzju tal-pulmun <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	
dijarea	Mhix komuni
nawsja	Komuni
gass	Komuni

stitikezza	Mhix komuni
uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome	Mhix komuni
rimettar	Komuni
pankreatite akuta <sup>*,†,‡</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
pankreatite emorraġika u li tinnekrotizza fataliu mhux fatali <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
prurite <sup>*</sup>	Mhix komuni
anġjoedima <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
raxx <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
urtikarja <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
vaskulite kutanja <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
kondizzjonijiet ta' taqxir tal-ġilda inkluż is-sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
pemfigojd bl-infafet <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
<b>Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
artralġja <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
mijalġja <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
uġiġh fl-idejn u fis-saqajn <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
uġiġh fid-dahar <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
artropatija <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
<b>Disturbi fl-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	
indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
insuffiċjenza akuta tal-kliewi <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa

\*Reazzjonijiet avversi li kienu identifikati minn sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq.

†Ara sezzjoni 4.4.

‡Ara l-Istudju TECOS dwar Sigurtà Kardjovaskulari hawn taht.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Xi reazzjonijiet avversi kienu osservati b'mod aktar frekwenti fi studji fejn sitagliptin intuża flimkien ma' metformin u ma' prodotti mediċinali oħra kontra d-dijabete milli fi studji ta' sitagliptin u metformin waħedhom. Dawn kienu jinkludu ipoglicemija (frekwenza komuni hafna b'sulphonylurea jew insulina), stitikezza (komuni b'sulphonylurea), edima periferali (komuni b'pioglitazone), u uġiġhta' ras u ħalq xott (mhux komuni bl-insulina).

#### *Sitagliptin*

Fi studji ta' monoterapija ta' 100 mg ta' sitagliptin mogħti waħdu darba kuljum u mqabbel ma' placebo, reazzjonijiet avversi rappurtati kienu uġiġh ta' ras, ipoglicemija, stitikezza, u sturdament.

Fost dawn il-pazjenti, il-każijiet avversi rappurtati mingħajr ma tqies jekk kinux ikkawżati mill-prodott mediċinali li seħħew f'tal-anqas 5 % tal-pazjenti kienu jinkludu infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs u nażofaringite. Barra dan, osteoartrite u uġiġh fl-idejn u fis-saqajn kienu rappurtati bi frekwenza mhix komuni (> 0.5 % oġhla fost daww li jużaw sitagliptin minn daww fil-grupp ta' kontroll).

#### *Metformin*

Sintomi gastrointestinali ġew irrappurtati b'mod komuni hafna minn studji kliniċi ta' metformin u mill-użu tiegħu wara t-tqegħid fis-suq. Sintomi gastrointestinali b'ħal nawwsja, rimettar, dijarea, uġiġh fl-addome u telf t'aptit isehħu b'mod l-aktar frekwenti fil-bidu tat-terapija u jtilqu waħedhom fil-biċċal-kbira tal-każijiet. Reazzjonijiet avversi addizzjonali assoċjati ma' metformin jinkludu toġhma ta' metall (komuni); aċidożi lattika, disturbi fil-funzjoni tal-fwied, epatite, urtikarja,

eritema, u ħakk (rari ħafna). Kura fit-tul b' metformin giet assoċjata ma' tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B12 li b' mod rari ħafna tista' twassal għal defiċjenza sinifikanti b' mod kliniku ta' vitamina B12 (eż., anemija megaloblastika). Il-kategoriji ta' frekwenza huma bbażati fuq tagħrif li hemm fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' metformin li jinsab fl-UE.

### Popolazzjoni pedjatrika

Fi provi kliniċi b' sitagliptin/metformin hydrochloride f' pazjenti pedjatriċi b' dijabete mellitus tat-tip 2 b' età minn 10 snin sa 17-il sena, il-profil tar-reazzjonijiet avversi kien b' mod generali komparabbli ma' dak osservat fl-adulti. F' pazjenti pedjatriċi bi sfond ta' insulina jew mingħajr insulina, sitagliptin kien assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' ipoglicemija.

#### *L-Istudju TECOS dwar Sigurtà Kardjovaskulari*

Il-Prova ta' Valutazzjoni tar-Riżultati Kardjovaskulari b' sitagliptin (TECOS - *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin*) kienet tinkludi 7,332 pazjent ittrattati b' sitagliptin, 100 mg kuljum (jew 50 mg kuljum jekk l-eGFR fil-linja bażi kienet  $\geq 30$  u  $< 50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), u 7,339 pazjent ittrattati bi placebo fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata. Iż-żewġ trattamenti żdiedu mal-kura tas-soltu li l-mira tagħha kienet l-istandards reġjonali għal HbA<sub>1c</sub> u l-fatturi ta' riskjukardjovaskulari (CV). L-inċidenza totali ta' każijiet avversi serji f' pazjenti li kienu qed jirċievu sitagliptin kienet tixbah dik f' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo.

Fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata, fost pazjenti li kienu qed jużaw l-insulina u/jew xi wieħed mis-sulphonylureas fil-linja bażi, l-inċidenza ta' ipoglicemija severa kienet 2.7 % f' pazjenti ttrattati b' sitagliptin u 2.5 % f' pazjenti ttrattati bi placebo; fost pazjenti li ma kinux qed jużaw insulinu/jew xi wieħed mis-sulphonylureas fil-linja bażi, l-inċidenza ta' ipoglicemija severa kienet 1.0 % f' pazjenti ttrattati b' sitagliptin u 0.7 % f' pazjenti ttrattati bi placebo. L-inċidenza ta' każijiet ta' pankreatite kkonfermati permezz ta' aġġudikazzjoni kienet 0.3 % f' pazjenti ttrattati b' sitagliptin u 0.2 % f' pazjenti ttrattati bi placebo.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Waqt provi kliniċi kkontrollati f' suġġetti b' saħħithom, ingħataw doži waħdiet sa 800 mg sitagliptin. Żidiet minimi fi QTc, mhux ikkunsidrati klinikament rilevanti, kienu osservati fi studju f' doża ta' 800 mg sitagliptin. M'hemm l-ebda esperjenza b' doži ta' aktar minn 800 mg fi studji kliniċi. Fi studjita' Fażi I b' doži multipli, ma kien hemm l-ebda reazzjoni avversa klinika relatata mad-doża osservatab' sitagliptin b' doži sa 600 mg kuljum għal perjodi sa 10 ijiem u 400 mg kuljum għal perijodi sa 28 jum.

Teħid żejjed ta' metformin (jew flimkien ma' riskji eżistenti ta' acidozi lattika) jistgħu jwasslu għalacidozi lattika li tirriżulta f' emerġenza medika li teħtieġ kura fl-isptar. L-aktar metodu effettiv biex tneħhi lactate u metformin huwa permezz ta' emodijalizi.

Fi studji kliniċi, madwar 13.5 % tad-doża tneħhiet b' emodijalizi f' medda ta' 3 sa 4 sigħat. Mhux magħruf jekk sitagliptin huwix dijaliżabbli permezz ta' dijaliżi peritonejali.

Fil-każ li tittiehed doża eċċessiva, huwa raġonevoli li tuża l-miżuri ta' appoġġ tas-soltu, eż., tneħhijata' materjal mhux assorbit mill-istonku u l-imsaren, tuża sorveljanza klinika (inkluż l-użu ta' elettrokardjogramma), u tistitwixxi terapija ta' appoġġ jekk meħtieġa.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, kumbinazzjonijiet ta' mediċini orali li jbaxxu z-zokkor, Kodiċi ATC: A10BD07

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord jikkumbina żewġ prodotti mediċinali kontra l-iperqliċemija b'mekkaniżmi ta' azzjoni kumplementari biex jitjeb il-kontroll gliċemiku f'pazjenti b'dijabete tip 2: sitagliptin, li hu impeditur dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), u metformin hydrochloride, li hu membru tal-klassi biguanide.

#### Sitagliptin

##### *Mekkaniżmu ta' azzjoni*

Sitagliptin huwa impeditur attiv li jittiehed mill-ħalq, qawwi, ferm selettiv ta' l-enzim dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) għall-kura ta' diabete tip 2. L-impedituri DPP-4 huma klassi ta' mediċini li jahdmu billi jtejbu l-azzjoni ta' incretin. Sitagliptin iżid il-livelli ta' żewġ ormoni incretin attivi magħrufin, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) u glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), billi jimpedixxi l-enzima DPP-4. L-incretins huma parti minn sistema endoġena nvoluta li tirregola l-fisjoloġija ta' l-omejostażi taz-zokkor. Meta konċentrazzjonijiet ta' zokkor fid-demmi humanormali jew għoljin, GLP-1 u GIP iżidu s-sintesi u t-tnixxija ta' insulina miċ-ċelloli alfa pankrejaċi. GLP-1 inaqqas ukoll tnixxija ta' glukagon miċ-ċelloli alfa pankrejaċi, u jwassal għal tnaqqis fil-produzzjoni ta' zokkor fil-fwied. Meta l-livelli ta' zokkor fid-demmi ikunu baxxi, it-tnixxija ta' insulina ma titjebx u t-tnixxija ta' glukagon ma tkunx imrażżna. Sitagliptin huwa impeditur qawwi u selettiv bil-bosta ta' l-enzima DPP-4 u f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi ma jimpedixxi l-enzimi relatati mill-qrib DPP-8 jew DPP-9. Sitagliptin huwa differenti fl-istruttura kimika u azzjoni farmakoloġika minn analogi GLP-1, insulin, sulphonylureas jew meglitinides, biguanides, agonisti peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ), impedituri alpha-glucosidase, u analogi amylin.

Fi studju ta' jumejn f'individwi b'saħħithom, sitagliptin zied il-konċentrazzjonijiet attivi ta' GLP-1, filwaqt li metformin waħdu zied il-konċentrazzjonijiet attivi u totali ta' GLP-1 f'livelli simili. L-għoti

fl-istess ħin ta' sitagliptin u metformin kellu effett addittiv fuq il-konċentrazzjonijiet attivi ta' GLP-1. Sitagliptin, iżda mhux metformin, zied il-konċentrazzjonijiet attivi ta' GIP.

##### *Effikaċja klinika u sigurtà*

B'mod ġenerali, sitagliptin tejjeb il-kontroll gliċemiku meta użat bħala monoterapija jew f'kura kombinata f'pazjenti adulti b'dijabete tat-tip 2.

Fi provi kliniċi, sitagliptin bħala monoterapija jtejjeb il-kontroll gliċemiku bi tnaqqis sinifikanti fl-emoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) u z-zokkor imkejjeġ wara sawm jew wara l-ikel. Tnaqqis fiz-zokkor fi stat ta' sawm (FPG) kien osservat fi 3 ġimgħat, l-ewwel darba meta tkejjeġ l-FPG. L-inċidenza osservata ta' ipogliċemija f'pazjenti kkurati b'sitagliptin kien simili għal placebo. Il-piż tal-ġisem ma żdiedx mil-linja bażi b'terapija bi sitagliptin. Kien osservat titjib f'markers sostituti tal-funzjoni taċ-ċelloli beta, inklużi HOMA- $\beta$  (Stima ta' Mudell ta' Homeostażi- $\beta$ ), fil-proporzjon ta' proinsulina għal insulina, u f'miżuri ta' reazzjoni ta' ċelloli beta mit-test ta' tolleranza għall-ikla b'kampjuni meħudin spiss.

#### Studji ta' sitagliptin f'kumbinazzjoni ma' metformin

Fi studju kliniku kkontrollat bi placebo ta' 24 ġimgħa biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà taz-żieda ta' 100 mg sitagliptin darba kuljum ma' metformin li diġà jkun qieghed jittiehed, sitagliptin għab titjib sinifikanti f'parametri gliċemiċi meta mqabbel ma' placebo. Bidla mil-linja bażi fil-piż kienet

simili għal pazjenti kkurati b'sitagliptin meta mqabbla ma' placebo. F'dan l-istudju kien hemm inċidenza simili ta' ipoglicemija rrapportata f'pazjenti kkurati bi sitagliptin jew bi placebo.

Fi studju fattorjali kkontrollat bi placebo ta' 24 ġimgħa ta' terapija tal-bidu, sitagliptin 50 mg darbtejn kuljum f'kombinazzjoni ma' metformin (500 mg jew 1,000 mg darbtejn kuljum) għab titjib sinifikanti f'parametri glicemiċi meta mqabbel ma' monoterapija kemm wiehed u kemm bl-iehor. It-tnaqis fil-piż korporali bil-kombinazzjoni ta' sitagliptin u metformin kien simili għal dak osservat b'metformin waħdu jew bi placebo; ma kien hemm l-ebda bidla mil-linja bażi għal pazjenti fuq sitagliptin waħdu. L-inċidenza ta' ipoglicemija kienet simili fuq il-medda taż-żewġ gruppi ta' kura.

#### Studju ta' sitagliptin f'kombinazzjoni ma' metformin u sulphonylurea

Ġie mfassal studju kkontrollat bi placebo ta' 24 ġimgħa biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' sitagliptin (100 mg darba kuljum) miżjud ma' glimepiride (waħdu jew f'kombinazzjoni ma' metformin). Iż-żieda ta' sitagliptin ma' glimepiride u metformin għabet titjib sinifikanti fil-parametriglicemiċi. Pazjenti kkurati b'sitagliptin kellhom żieda modesta fil-piż (+1.1 kg) meta mqabbla ma' dawk li ngħataw placebo.

#### Studju ta' sitagliptin f'kombinazzjoni ma' metformin u agonist ta' PPAR $\alpha$

Ġie mfassal studju ta' 26 ġimgħa kkontrollat bil-placebo sabiex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' sitagliptin (100 mg darba kuljum) miżjud mal-kombinazzjoni ta' pioglitazone u metformin. Iż-żieda ta' sitagliptin ma' pioglitazone u metformin għabet titjib sinifikanti fil-parametri glicemiċi. Il-bidla mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem kienet simili għall-pazjenti kkurati b'sitagliptin meta mqabbla mal-placebo. L-inċidenza ta' ipoglicemija kienet ukoll simili f'pazjenti kkurati b'sitagliptin jew bi placebo.

#### Studju ta' sitagliptin f'kombinazzjoni ma' metformin u l-insulina

Ġie mfassal studju kkontrollat bi placebo ta' 24 ġimgħa sabiex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' sitagliptin (100 mg darba kuljum) miżjud ma' insulina (f'doża stabbli għal mill-inqas 10 ġimgħat) flimkien ma' jew mingħajr metformin (għallinqas 1,500 mg). F'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu insulina mħallta minn qabel, id-doża medja ta' kuljum kienet 70.9 U/kuljum. F'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu insulina mhux imħallta minn qabel (intermedja/tagixxi fit-tul), id-doża medja ta' kuljum kienet 44.3 U/kuljum. Ma kien hemm ebda bidla sinifikanti mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem fi grupp jew ieħor. Dejta minn 73 % tal-pazjenti li kienu qegħdin jiehdu metformin hija pprezentata fit-Tabella 2. Iż-żieda ta' sitagliptin mal-insulina għabet titjib sinifikanti fil-parametri glicemiċi. Ma kienhemm ebda bidla sinifikanti mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem fi grupp jew ieħor.

**Tabella 2: Rizultati ta' HbA<sub>1c</sub> fi studji ta' terapija ta' kumbinazzjoni kkontrollata bi plaċebo ta' sitagliptin u metformin\***

Studju	Linja bazi medja HbA <sub>1c</sub> (%)	Bidla medja minn HbA <sub>1c</sub> fil-linja bazi (%)	Bidla medja f' HbA <sub>1c</sub> ikkoreġuta bi plaċebo (%) (95 % CI)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija b' metformin <sup>o</sup> lidigà tkun qegħda tittiehed (N=453)	8.0	-0.7 <sup>†</sup>	-0.7 <sup>†,‡</sup> (-0.8, -0.5)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija bi glimepiride + metformin <sup>o</sup> li digà tkun qegħda tittiehed (N=115)	8.3	-0.6 <sup>†</sup>	-0.9 <sup>†,‡</sup> (-1.1, -0.7)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija b' pioglitazone + metformin <sup>¶</sup> li digà tkun qiegħda tittiehed (N=152)	8.8	-1.2 <sup>†</sup>	-0.7 <sup>†,‡</sup> (-1.0, -0.5)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija konkomitanti b' insulina u metformin <sup>o</sup> (N=223)	8.7	-0.7 <sup>§</sup>	-0.5 <sup>§,‡</sup> (-0.7, -0.4)
Terapija tal-bidu (darbtejn kuljum) <sup>o</sup> :: Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N= 183)	8.8	-1.4 <sup>†</sup>	-1.6 <sup>†,‡</sup> (-1.8, -1.3)
Terapija tal-bidu (darbtejn kuljum) <sup>o</sup> : Sitagliptin 50 mg + metformin 1,000 mg (N= 178)	8.8	-1.9 <sup>†</sup>	-2.1 <sup>†,‡</sup> (-2.3, -1.8)

\* Popolazzjoni Pazjenti Kollha Ikkurati (analizi intenzjoni-li-tikkura).

<sup>†</sup> Least squares tfisser agġustat għal status ta' qabel kontra l-iperġlicemija u l-valur fil-linja bazi.

<sup>‡</sup> p < 0.001 imqabbel ma' plaċebo jew plaċebo + kura ta' kumbinazzjoni.

<sup>o</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) f' ġimgha 24.

<sup>¶</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) f' ġimgha 26.

<sup>§</sup> Least squares tfisser agġustat għall-użu tal-insulina fi Żjara 1 (imhallta minn qabel vs. mhux imhallta minn qabel [taġixxi f' hin intermedju – jew taġixxi għal hin twil]), u valur tal-linja bazi.

Fi studju ta' 52 ġimgha, li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà taż-żieda ta' sitagliptin 100 mg darba kuljum jew glipizide (sulphonylurea) f' pazjenti b' kontroll glicemiku inadegwat fuq monoterapija b' metformin, sitagliptin kien simili għal glipizide fit-tnaqqis ta' HbA<sub>1c</sub> (-0.7 % bidla medja mil-linja bazi f' ġimgha 52, b' HbA<sub>1c</sub> fil-linja bazi ta' madwar 7.5 % fiż-żewġ gruppi). Id-doża medja ta' glipizide użata fil-grupp ta' tqabbi kienet ta' 10 mg kuljum b' madwar 40 % tal-pazjenti jehtiegu dożata' glipizide ta' □ 5 mg/kuljum matul l-istudju. Madankollu, aktar pazjenti fil-grupp sitagliptin waqqfuh minhabba nuqqas ta' effikaċja milli fil-grupp ta' glipizide. Pazjenti kkurati b' sitagliptin urewnaqqis sinifikanti fil-piż (-1.5 kg) mill-medja tal-linja bazi meta imqabbel ma' žieda fil-piż f' pazjenti mogħtijin glipizide (+1.1 kg). F' dan l-istudju, il-proporzjon ta' proinsulina għal insulina,

marker ta' effiċjenza ta' sintesi u tnixxija ta' insulina, tjejb b' sitagliptin u mar għall-aġġar b'kura bi glipizide. L- inċidenza ta' ipoglicemija fil-grupp ta' sitagliptin (4.9 %) kienet ferm aktar baxxa minn dik fil-grupp ta' glipizide (32.0 %).

Studju ta' 24 ġimgħa kkontrollat bi placebo li kien jinvolvi 660 pazjent ġie mfassal biex jevalwa l-effikaċġa u s-sigurtà ta' kif sitagliptin (100 mg darba kuljum) inaqqas il-bżonn tal-insulina meta jiżdiedma' insulin glargine flimkien ma' metformin (mill-inqas 1,500 mg) jew mingħajru waqt terapija aktar intensa bl-insulina. Fost pazjenti li jieħdu metformin, l-HbA<sub>1c</sub> fil-linja bażi kien ta' 8.70 % u d-doża tal-insulina fil-linja bażi kienet ta' 37 IU/jum. Il-pazjenti ġew mghallma biex jagħmlu titrazzjoni tad- doża tagħhom ta' insulin glargine abbażi tal-valuri taz-zokkor fid-demem waqt is-sawm miksuba minn titqib tas-saba'. Fost pazjenti li kienu qed jieħdu metformin, f'Ġimgħa 24, iż-żieda fid-doża ta' kuljumtal-insulina kienet ta' 19 IU/jum f' pazjenti kkurati b' sitagliptin u ta' 24 IU/jum f' pazjenti kkurati bi placebo. It-tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> għall-pazjenti kkurati b' sitagliptin, metformin, u insulina kien ta' -1.35 % meta mqabbel ma' -0.90 % għall-pazjenti kkurati bi placebo, metformin, u insulina, differenzata' -0.45 % [CI ta' 95 %: -0.62, -0.29]. L- inċidenza ta' ipoglicemija kienet ta' 24.9 % għall-pazjentikkurati b' sitagliptin, metformin, u insulina u ta' 37.8 % f' pazjenti kkurati bi placebo, metformin, u insulina. Id-differenza kienet l-aktar minħabba perċentwal oġhla ta' pazjenti fil-grupp ta' placebo likellhom 3 episodji jew aktar ta' ipoglicemija (9.1 vs. 19.8 %). Ma kien hemm l-ebda differenza fl- inċidenza ta' ipoglicemija qawwija.

### Metformin

#### *Mekkanizmu ta' azzjoni*

Metformin huwa biguanide b'effetti kontra l-iperglicemija, li jnaqqas kemm iz-zokkor bażali fil-plażma kif ukoll dak ta' wara l-ikel. Huwa ma jqanqalx tnixxija ta' insulina u għaldaqstant ma jipproduċix ipoglicemija.

Metformin jista' jaħdem permezz ta' tliet mekkanizmi:

- bi tnaqqis fil-produzzjoni ta' zokkor fil-fwiedbilli jimpedixxi glukoneoġenesi u glajkoġenolizi
- fil-muskolu, billi jżid kemxejn is-sensittività ta' l-insulina, itejjeb it-teħid u l-użu ta' zokkor fil-periferija
- billi jittardja l-assorbiment ta' zokkor intestinali.

Metformin jistimola sintesi ta' glajkoġen intracellolari billi jaħdem fuq glycogen synthase. Metformin iżid il-kapaċità ta' trasport minn ġol-membrana ta' tipi speċifiċi ta' trasportaturi ta' zokkor (GLUT-1 and GLUT-4).

#### *Effikaċġa u sigurtà klinika*

Fil-bnedmin, metformin għandu effetti favorevoli fuq il-metabolizmu tal-lipidi, indipendentement mill-azzjoni tiegħu fuq il-glicemija. Dan intwera f'dozi terapewtiċi fi studji kliniċi kkontrollati, ta' żmien medju jew żmien twil: metformin inaqqas il-kolesterol totali, LDLc u l-livelli ta' trigliceridi.

L-istudju prospettiv randomizzat (UKPDS) stabbilixxa l-benefiċċju ta' tul ta' żmien fuq kontroll intensiv ta' zokkor fid-demem f'dijabete tip 2. Analizi tar-riżultati għal pazjenti b'piz eċċessiv ikkurati b' metformin wara falliment ta' dieta waħidha wrew:

- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe kumplikazzjoni relatata mad-dijabete fil-grupp ta' metformin (29.8 episodju/1,000 pazjenti-snin) kontra dieta waħidha (43.3 episodju/1,000 pazjenti-snin), p=0.0023, u kontra l-gruppi ta' monoterapija ta' kumbinazzjoni ta' sulphonylurea u insulina (40.1 episodju/1,000 pazjenti-snin), p=0.0034
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe mortalità relatata mad-dijabete: metformin 7.5 episodji/1,000 pazjenti-snin, dieta waħidha 12.7-il episodju/1,000 pazjenti-snin, p=0.017
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mortalità totali: metformin 13.5-il episodju/1,000 pazjenti-snin kontra dieta waħidha 20.6 episodju/1,000 pazjenti-snin, (p=0.011), u kontra l-gruppi ta' monoterapija ta' kumbinazzjoni ta' sulphonylurea u insulina 18.9-il

episodju/1,000 pazjenti-snin (p=0.021)

- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' infart majokardjali: metformin

11-il episodju/1,000 pazjenti-snin, dieta wahidha 18-il episodju /1,000 pazjenti-snin, (p=0.01).

It-TECOS kien studju każwali f' 14,671 pazjent fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata b'HbA<sub>1c</sub> ta'  $\geq 6.5$  sa 8.0 % b'mard CV stabbilit li rċivew sitagliptin (7,332) 100 mg kuljum (jew 50 mg kuljum jekk l-eGFR fil-linja bażi kienet  $\geq 30$  u  $< 50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) jew plaċebo (7,339) miżjud mal-kura tas-soltu li l-mira tagħha kienet l-standards reġjonali għal HbA<sub>1c</sub> u fatturi ta' riskju CV. Pazjenti b'eGFR  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ma kellhomx jiġu rreġistrati fl-istudju. Il-popolazzjoni tal-istudju kienettinkludi 2,004 pazjenti ta'  $\geq 75$  sena u 3,324 pazjent b'indeboliment tal-kliwi (eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Matul l-istudju, il-medja totali stmata (SD) tad-differenza f'HbA<sub>1c</sub> bejn il-gruppi ta' sitagliptin u l-plaċebo kienet 0.29 % (0.01), CI ta' 95 % (-0.32, -0.27); p < 0.001.

L-iskop finali kardjovaskulari primarju kien kompost tal-ewwel okkorrenza ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew rikoverar l-isptar minhabba angina mhux stabbli. Skopijiet finali kardjovaskulari sekondarji kienu jinkludu l-ewwel okkorrenza ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, jew puplesija mhux fatali; l-ewwel okkorrenza tal-komponenti individwali tal-kompost primarju; mortalità minn kull kawża; u rikoverar l-isptar minhabba insuffiċjenza kongestiva tal-qalb.

Wara medjan ta' segwitu sa 3 snin, sitagliptin, meta żdied mal-kura tas-soltu, ma żiedx ir-riskju ta' każijiet kardjovaskulari avversi kbar jew ir-riskju ta' rikoverar l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalbmata mqabbel mal-kura tas-soltu minghajr sitagliptin f' pazjenti b'dijabete tat-tip 2 (Tabella 3).

**Tabella 3. Rati tar-Riżultati Komposti Kardjovaskulari u Riżultati Sekondarji l-Aktar Importanti**

	Sitagliptin 100 mg		Plaċebo		Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95 %)	Valur p <sup>†</sup>
	N (%)	Rata ta' inċidenz a għal kull 100 sena ta' pazjenti*	N (%)	Rata ta' inċidenz a għal kull 100 sena ta' pazjenti*		
<b>Analizi fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata</b>						
<b>Numru ta' pazjenti</b>	<b>7,332</b>		<b>7,339</b>		0.98 (0.89–1.08)	<0.001
<b>Skop finali kompost primarju</b> (Mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew rikoverar l-isptar għal angina mhux stabbli)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2		
<b>Skop finali kompost sekondarju</b> (Mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, jew puplesija mhux fatali)	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6	0.99 (0.89–1.10)	<0.001
<b>Riżultat sekondarju</b>						
Mewt kardjovaskulari	380 (5.2)	1.7	366 (5.0)	1.7	1.03 (0.89–1.19)	0.711
L-infarti mijokardijaci kollha (fatali u mhux fatali)	300 (4.1)	1.4	316 (4.3)	1.5	0.95 (0.81–1.11)	0.487
Il-puplesiji kollha (fatali u mhux fatali)	178 (2.4)	0.8	183 (2.5)	0.9	0.97 (0.79–1.19)	0.760



Rikoverar l-isptar minħabba angina mhux stabbli	116 (1.6)	0.5	129 (1.8)	0.6	0.90 (0.70–1.16)	0.419
Mewt minn kull kawża	547 (7.5)	2.5	537 (7.3)	2.5	1.01 (0.90–1.14)	0.875
	<b>Sitagliptin 100 mg</b>		<b>Plaċebo</b>		<b>Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95 %)</b>	<b>Valur p<sup>†</sup></b>
	N (%)	Rata ta' incidenz a għal kull 100 sena ta' pazjent*	N (%)	Rata ta' incidenz a għal kull 100 sena ta' pazjent*		
Rikoverar l-isptar minħabba insuffiċjenza tal-qalb <sup>‡</sup>	228 (3.1)	1.1	229 (3.1)	1.1	1.00 (0.83–1.20)	0.983

\* Rata ta' incidenz a għal kull 100 sena ta' pazjent hija kkalkulata bħala  $100 \times (\text{in-numru totali ta' pazjenti b'każ} \geq 1 \text{ matul il-perjodu eliġibbli ta' esponiment għas-snin totali ta' segwitu tal-pazjenti})$ .

<sup>†</sup> Ibbażat fuq il-mudell Cox stratifikat skont ir-reġjun. Għall-iskopijiet finali komposti, il-valuri p jaqblu ma' test ta' nuqqasta' inferjorità li jfittex li juri li l-proporzjon ta' periklu huwa inqas minn 1.3. Għall-iskopijiet finali l-oħrajn kollha, il-valur p jaqblu ma' test ta' differenzi fir-rati ta' periklu.

<sup>‡</sup> L-analiżi ta' rikoverar l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb giet aġġustata għal storja ta' insuffiċjenza tal-qalb fil-linja bażi.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudjib' sitagliptin/metformin hydrochloride f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fid-dijabete mellitus ta' tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Is-sigurtà u l-effikaċja taż-zieda ta' sitagliptin f' pazjenti pedjatriki b'età minn 10 snin sa 17-il sena b' dijabete tat-tip 2 u kontroll glicemiku mhux adegwat fuq metformin flimkien ma' insulina jew mingħajrha ġew stmati f' żewġ studji fuq perjodu ta' 54 ġimgħa. Iż-zieda ta' sitagliptin (mogħti bħalasitagliptin + metformin jew sitagliptin + metformin li jintreħa fit-tul (XR, *extended release*)) tqabblat maż-zieda ta' plaċebo ma' metformin jew metformin XR.

Filwaqt li ntweriet superjorità fit-tnaqqis ta' HbA<sub>1c</sub> għal sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR fuq metformin f' Ġimgħa 20 fil-ġabra ta' analiżi ta' dawn iż-żewġ studji, rizultati mill-istudji individwali ma kinux konsistenti. Barra minn hekk, ma kinitx osservata, effikaċja akbar għal sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR meta mqabbla ma' metformin f' Ġimgħa 54. Għalhekk, sitagliptin/metformin hydrochloride m' għandux jintuża f' pazjenti pedjatriki b'età minn 10 snin sa 17-il sena minħabba effikaċja insuffiċjenti (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Sitagliptin/metformin hydrochloride

Studju ta' bijoekwivalenza f' sugġetti b' saħħithom wera li pilloli ta' kumbinazzjoni sitagliptin/metformin hydrochloride huma bijoekwivalenti għal għoti konkomitanti ta' sitagliptin u metformin hydrochloride bħala pilloli individwali.

L-istqarrijiet li ġejjin jirriflettu l-kwalitajiet tas-sustanzi attivi individwali ta'

sitagliptin/metformin hydrochloride.

### Sitagliptin

#### Assorbiment

Wara għoti orali ta' doża ta' 100-mg lil sugġetti b' saħħithom, sitagliptin kien assorbit malajr, bl-oġhlokonzentrazzjonijiet fil-plażma ( $T_{max}$  medjan) jseħħu 1 sa 4 sigħat wara d-doża, l-AUC fil-plażma medja ta' sitagliptin kienet ta' 8.52  $\mu\text{M}\cdot\text{siegħa}$ , is- $C_{max}$  kienet ta' 950 nM. Il-bijodisponibbiltà ta' sitagliptin hija madwar 87 %. Sitagliptin jista' jingħata ma' l-ikel jew fuq

stonku vojt, minhabba li l- ghoti konkomitanti ma' ikel b'hafna xaham ma' sitagliptin ma kellu l- ebda effett fuq il-farmkinetika.

L-AUC ta' sitagliptin zdieb b'mod proporzjonali ghad-doza. Il-proporzjonalita' tad-doza ma kinitx stabbilita ghas- $C_{max}$  u s- $C_{24hr}$  ( $C_{max}$  zdiebet b'mod akbar mill-mod proporzjonali ghad-doza u s-  $C_{24hr}$  zdiebet b'mod inqas mill-mod proporzjonali ghad-doza).

#### *Distribuzzjoni*

Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss wara doza wahda intravenuza ta' 100 mg sitagliptin lilsuggetti b'sahhithom huwa madwar 198 litru. Il-frazzjoni ta' sitagliptin marbut riversibbilment mal- proteini fil-plazma huwa wiehed baxx (38 %).

#### *Bijotrasformazzjoni*

Sitagliptin huwa primarjament eliminat mhux mibdul fl-awrina, u l-metabolizmu huwa passaggminuri. Madwar 79 % ta' sitagliptin huwa eliminat mhux mibdul fl-awrina.

Wara doza orali ta' [ $^{14}C$ ]sitagliptin, madwar 16 % tar-radjuattivita' kienet eliminata bhala metaboliti ta'sitagliptin. Instabu tra'cci ta' sitt metaboliti u mhumiex mistennija li jikkontribwixxu ghall-attivita' inibitorja ta' DPP-4 fil-plazma kontra sitagliptin. Studji *in vitro* indikaw li l-enzima primarja responsabbli ghall-metabolizmu limitat ta' sitagliptin kienet CYP3A4, b'kontribuzzjoni minn CYP2C8.

Taghrif *in vitro* wera li sitagliptin mhuwiex impeditur ta' izoenzimi CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 jew 2B6, u mhuwiex induttur ta' CYP3A4 u CYP1A2.

#### *Eliminazzjoni*

Wara ghoti ta' doza [ $^{14}C$ ]sitagliptin orali lil suggetti b'sahhithom, madwar 100 % tar-radjuattivita' kienet eliminata fl-ippurgar (13 %) jew l-awrina (87 %) fi zmien gimgha mid-doza'gg. It-  $t_{1/2}$  terminaliapparenti wara doza orali ta' 100-mg ta' sitagliptin kienet madwar 12.4-il siegha. Sitagliptin jakkumula minimament biss b'dozi multipli. Ir-rata ta' eliminazzjoni tal-kliewi kienet ta' madwar 350 mL/min.

Eliminazzjoni ta' sitagliptin isseh' primarjament permezz ta' eliminazzjoni mil-kliewi u tinvolvi tnixxija tubulari. Sitagliptin huwa sottostrat ghal trasportatur-3 anijonju organiku tal-bniedem (hOAT-3), li jista' jkun involut f'eliminazzjoni ta' sitagliptin mill-kliewi. Ir-relevanza klinika ta' hOAT-3 fit-trasport ta' sitagliptin ma gietx stabbilita. Sitagliptin huwa wkoll sottostrat ta' p-glycoprotein, li jista' jkun ukoll involut fil-medjazzjoni ta' l-eliminazzjoni ta' sitagliptin mill- kliewi. Madankollu, ciclosporine, impeditur ta' p-glycoprotein, ma naqqas ir-rata ta' eliminazzjonita' sitagliptin mill-kliewi. Sitagliptin mhuwiex sottostrat ghal trasportaturi OCT2 jew OAT1 jew PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin ma impedixxiex trasport medjat minn OAT3 ( $IC_{50}=160 \mu M$ ) jew p-glycoprotein (sa  $250 \mu M$ ) f'koncentrazzjonijiet fil-plazma terapewtikament relevanti. Fi studjukliniku, sitagliptin kellu effett zghir fuq koncentrazzjonijiet ta' digoxin fil-plazma li jindika li sitagliptin jista' jkun impeditur dg'hajjed ta' p-glycoprotein.

#### *Karatteristi'ci f'pazjenti*

Il-farmakokinetika ta' sitagliptin kienet generalment simili f'suggetti f'sahhithom u f'pazjenti b'dijabete tip 2.

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Sar studju b'doza wahda, b'ticketta miftuha biex jevalwa l-farmakokinetika ta' doza mnaqqa ta' sitagliptin (50 mg) f'pazjenti bi gradi li jvarjaw ta' indeboliment tal-kliewi kroniku meta mqabbla ma'suggetti ta' kontroll normali b'sahhithom. L-istudju inkluda pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif, moderat u sever, kif ukoll pazjenti b'ESRD fuq l-emodijalisi. Barra dan, l-effetti ta' indeboliment tal- kliewi fuq il-farmakokinetika ta' sitagliptin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 u indeboliment tal-kliewi, hafif, moderat jew qawwi (inkluz ESRD) gew ivvalutati bl-użu ta' analizi farmakokinetika tal- popolazzjoni.

Meta mqabbla ma' individwi normali f' saħħithom bhala kontroll, l-AUC ta' sitagliptin fil-plażmażdidet b'madwar 1.2 drabi u 1.6 drabi f' pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi (GFR  $\geq$  60 sa  $<$  90 mL/min) u pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (GFR  $\geq$  45 sa  $<$  60mL/min), rispettivamente. Minhabba li židiet ta' dan il-kobor mhumiex rilevanti b'mod kliniku, mhuwiexmehtieg aġġustament fid-doża ta' dawn il-pazjenti.

L-AUC ta' sitagliptin fil-plażma ždiedet b'madwar darbtejn f' pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (GFR  $\geq$  30 sa  $<$  45 mL/min) u b'madwar 4 darbiet f' pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (GFR  $<$  30 mL/min), inkluži pazjenti b'ESRD li kienu fuq l-emodijalisi. Sitagliptin kien modestament imneħhi permezz ta' emodijalizi (13.5 % fuq sessjoni ta' emodijalizi ta' 3 sa 4-siġhat li jibdedw 4 siġhatwara d-doża).

#### *Indeboliment tal-fwied*

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa neċessarju għal sitagliptin għal pazjenti b'indeboliment tal- fwied hafif għal moderat (punteġġ Child-Pugh  $\leq$  9). Ma hemm l-ebda esperjenza klinika f' pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied(punteġġ Child-Pugh  $>$  9). Madankollu, minhabba li sitagliptin huwaprimarjament eliminat mill-kliewi, indeboliment sever tal-fwied mhuwiex mistenni li jaffettwa l- farmakokinetika ta' sitagliptin.

#### *L-anzjani*

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa mehtieg ibbażat fuq l-età. L-età ma kellhiex impatt klinikamentsinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' sitagliptin ibbażat fuq analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' dejta Fażi I u Fażi II. Suġġetti anzjani (65 sa 80 sena) kellhom koncentrazzjonijiet ta' sitagliptin fil-plażma madwar 19 % aktar għoljin meta mqabbla ma' suġġetti iżgħar.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-farmakokinetika ta' sitagliptin (doża waħda ta' 50 mg, 100 mg jew 200 mg) ġiet investigata f' pazjenti pedjatriċi (b'età minn 10 snin sa 17-il sena) b'dijabete tat-tip 2. F'din il-popolazzjoni, l- AUC aġġustata għad-doża ta' sitagliptin fil-plażma kienet madwar 18 % inqas meta mqabbla ma' pazjenti adulti b'dijabete tat-tip 2 għal doża ta' 100 mg. Ma saru l-ebda studji b'sitagliptin f' pazjentipedjatriċi b'età ta'  $<$  10 snin.

#### *Karatteristiċi ta' pazjenti oħrajn*

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa mehtieg abbaži tas-sess, razza, jew indiċi tal-piż (BMI). Dawnil-karatteristiċi ma kellhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' sitagliptin abbaži ta' analiżi ta' dejta farmakokinetika mħallta ta' Fażi I u fuq analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' dejta ta' Fażi I u Fażi II.

### Metformin

#### *Assorbiment*

Wara doża orali ta' metformin,  $T_{max}$  jintlaħaq f'2.5 siġhat. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' pillola ta' 500 mg metformin hija madwar 50-60 % f' suġġetti b' saħħithom. Wara doża orali, il-frazzjoni mhuxassorbita rkuprata mill-purgar kienet 20-30 %.

Wara għoti orali, assorbiment ta' metformin jieqaf malajr u mhux komplut. Wiehed jassumi li l-farmakokinetika ta' assorbiment ta' metformin mhix linejari. Fid-doži u skedi ta' l-iddożar tas-soltu ta' metformin, koncentrazzjonijiet ta' stat fiss fil-plażma jintlaħqu fi żmien 24-48 siegħa u huma ġeneralment inqas minn 1  $\mu$ g/mL. Fi provi kliniċi kkontrollati, livelli massimi ta' metformin fil-plażma ( $C_{max}$ ) ma qabżux 5  $\mu$ g/mL, anke b' doži massimi.

L-ikel inaqas il-kwantita' u jittardja xi ftit l-assorbiment ta' metformin. Wara l-għoti ta' doża ta' 850 mg, kienet osservata koncentrazzjoni massima fil-plażma ta' 40 % inqas, tnaqqis ta' 25 % fil-AUCu 35 min titwil fil-hin għal koncentrazzjoni massima fil-plażma. Ir-relevanza klinika ta' dan it-tnaqqis mhijiex magħrufa.

#### *Distribuzzjoni*

L-irbit ma' proteini fil-plażma huwa negliġibbli. Metformin jinqasam għal ġol-eritrociti. Il-massimufid-demm huwa aktar baxx mill-massimu fil-plażma u jidher bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin. Iċ-ċelloli tad-demm ħomor x'aktarx jirrappreżentaw kompartiment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il-Vdmedju jvarja bejn 63 – 276 L.

#### *Bijotrasformazzjoni*

Metformin huwa eliminat mhux mibdul fl-awrina. L-ebda metaboliti ma ġew identifikati fil-bnedmin.

#### *Eliminazzjoni*

Ir-rata ta' eliminazzjoni ta' metformin mill-kliwi hija ta' > 400 mL/min, li tindika li metformin huwa eliminat permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u tnixxija tubulari. Wara doża orali, il-half-life ta' l-eliminazzjoni terminali apparenti hija madwar 6.5 sigħat. Meta l-funzjoni tal-kliwi hija anqas min-normal, ir-rata ta' eliminazzjoni mill-kliwi tonqos skond il-kreatinin u għalhekk il-half-life ta' l-eliminazzjoni titwal, li twassal għal żidiet fil-livelli ta' metformin fil-plażma.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ma sar l-ebda studju fl-annimali b' sitagliptin/metformin hydrochloride.

Fi studji ta' 16-il ġimgha li fihom il-klieb ġew ittrattati jew b' metformin waħdu jew b' kombinazzjoni ta' metformin u sitagliptin, ebda tossiċità addizzjonali ma giet osservata mill-kombinazzjoni. Il-NOEL<sup>f</sup> dawn l-istudji ġie osservat f' espożizzjonijiet għal sitagliptin ta' madwar 6 darbiet l-espożizzjoni umana u għal metformin ta' madwar 2.5 drabi l-espożizzjoni umana.

It-tagħrif li ġej huwa ta' riżultati fi studji magħmula bi sitagliptin jew metformin

#### individwalment. Sitagliptin

Tossiċitajiet tal-kliwi u tal-fwied kienu osservati f' annimali gerriema f' valuri ta' esponiment sistemiku ta' 58 darba l-livell ta' esponiment tal-bniedem, waqt li livell bla effett instab fi 19-il darba l-livell ta' esponiment tal-bniedem. Anormalitajiet fis-snien ta' quddiem kienu osservati f' firien f' livelli ta' esponiment ta' 67 darba l-livell ta' esponiment sistemiku; il-livell ta' bla effett għal din is-sejba kien ta' 58 darba, ibbażat fuq studju ta' 14-il ġimgha fil-firien. Ir-relevanza ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin mhijiex magħrufa. Sinjali fiżiċi ta' qasir żmien relatati mal-kura, xi wħud minnhom jissuġġerixxu tossiċità newrali, bħalma huma teħid ta' nifs b' ħalq miftuh, tnixxija ta' saliva, emesi ta' ragħwa bajda, atassja, tregħid, tnaqqis fl-attività, u/jew qagħda mħattba kienu osservati fi klieb f' livell ta' esponiment ta' madwar 23 darba l-livell ta' esponiment kliniku. Barra minn hekk, degenerazzjoni minn żgħira għal żgħira ħafna tal-muskolu skeletrali kienet ukoll osservata taħt il-mikroskopju f' doži li jirriżultaw f' esponiment sistemiku ta' madwar 23 darba l-livell ta' esponiment fil-bniedem. Livell ta' bla effett għal dawn is-sejbiet instab f' esponiment ta' 6 darbiet il-livell ta' esponiment kliniku.

Sitagliptin ma ntweriex li huwa ġenotossiku fi studji ta' qabel l-użu kliniku. Sitagliptin ma kienx karċinogeniku fil-ġrieden. Fil-firien, kien hemm żieda fl-inċidenza ta' adenomi u karċinomi tal-fwied fil-livelli ta' esponiment sistemiku ta' 58 darba l-livell ta' esponiment fil-bniedem. Minħabba li t- tossiċità fil-fwied ntweriet li tikkorrispondi ma' induzzjoni ta' neoplejżja tal-fwied fil-firien, din iż- żieda fl-inċidenza ta' tumuri tal-fwied fil-firien x'aktarx kienet sekondarja għal tossiċità kronika tal- fwied f' din id-doża għolja. Minħabba l-margini għoli ta' sigurtà (19-il darba f' dan il-livell bla effett), dawn it-tibdiliet neoplastiċi mhumiex ikkunsidrati rilevanti għas-sitwazzjoni fil-bnedmin.

L-ebda effett relatat mal-kura ma kien osservat fuq il-fertilità f' firien irġiel u nisa li nġhataw sitagliptin qabel jew matul it-tgħammir.

Fl-istudju ta' żvilupp ta' qabel/ta' wara t-twelid magħmul fil-firien, sitagliptin ma wera l-ebda

effettavers.

Studji ta' tossicità riproduttiva wrew zieda żghira fl-inċidenza ta' malformazzjonijiet tal-kustilji fetali (nuqqas, ipoplastiċi u kustilji mmewwġin) relatati mad-doża, fil-wild ta' firien f'livelli ta' esponimentsistemiku aktar minn 29 darba l-livelli ta' esponiment fil-bniedem. Minhabba l-margini għoljin ta' sigurtà, dawn is-sejbiet ma jissuġġerixxux riskju rilevanti għar-riproduzzjoni fil-bniedem. Sitagliptin jitfaċċa f'ammonti konsiderevoli għalib ta' firien li jkunu qegħdin iredgħu (proporzjon ħalib/plażma: 4:1).

### Metformin

Dejta ta' qabel l-użu kliniku għal metformin ma turi l-ebda riskju speċjali għal bnedmin abbażi tal-farmakoloġija ta' sigurtà, tossicità ta' doża ripetuta, ġenotossicità, potenzjal karċinoġenetiku, tossicitàgħar-riproduzzjoni.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

microcrystalline cellulose (E460)  
calcium hydrogen phosphate  
croscarmellose sodium (E468)  
magnesium stearate (E470b)  
povidone  
sodium lauril sulfate

#### Kisja b'rita

poly(vinyl alcohol)  
macrogol  
talc (E553b)  
titanium dioxide (E171)  
red iron oxide (E172)  
black iron oxide (E172) (For 50/1000 mg only)

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen f'temperatura iktar baxxa minn 30 °C.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folji tal-aluminju tal-PVC/PE/PVDC u folji tal-Alu-Alu.  
Pakketti ta' 10, 28, 30, 56, 84, 168, 196, 200 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## 7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

## 8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

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 pilloli miksijin b'rita

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Lulju 2022.

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

**ANNEX II**

**A.MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ  
TAL-LOTT**

**B.KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU.**

**Ċ.KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL- AWTORIZZAZZJONI GHAT-  
TQEGHID FIS-SUQ**

**D.KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**



## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli mill-ħruġ tal-lott konċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-datita' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR UEFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal- RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNEX III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg Pilloli miksijin b'rita  
sitagliptin/metformin hydrochloride

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha sitagliptin hydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin u  
850 mg ta' metformin hydrochloride.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli

10 pilloli  
28 pillola  
30 pillola  
56 pillola  
84 pillola  
168 pillola  
196 pillola  
200 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM  
FEJN MAJIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f' temperatura iżjed baxxa minn 30°C.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord50 mg/850 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW L-ISTRIXXI**

**FOLJI tal-aluminju tal-PVC/PE/PVDC**  
**FOLJI tal-aluminju-aluminju**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg pilloli  
sitagliptin/metformin hydrochloride

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHIDFIS-SUQ**

Accord

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita  
sitagliptin/metformin hydrochloride

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha sitagliptin hydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin u  
1,000 mg ta' metformin hydrochloride

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli

10 pilloli  
28 pillola  
30 pillola  
56 pillola  
84 pillola  
168 pillola  
196 pillola  
200 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINZAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**



**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen f' temperatura iżjed baxxa minn 30 C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – 2D BARCODE**

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.>

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW L-ISTRIXXI**

**FOLJI tal- PVC/PE/PVDC-alumininju**  
**FOLJI tal-aluminju-aluminju**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1,000 mg pilloli  
sitagliptin/metformin hydrochloride

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Accord

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita**  
**Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita**  
sitagliptin/metformin hydrochloride

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord
3. Kif għandek tieħu Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

## 1. X'inhu Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord u għalxiex jintuża

Din il-mediċina fiha żewġ mediċini differenti msejħin sitagliptin u metformin.

- sitagliptin jappartieni għall-klassi ta' mediċini msejħin impedituri DPP-4 (impedituri dipeptidylpeptidase-4)
- metformin jappartieni għall-klassi ta' mediċini msejħin biguanides.

Huma jaħdmu flimkien biex jikkontrollaw livelli ta' zokkor fid-demm f'pazjenti adulti b'tip ta' dijabete msejħa 'dijabete mellitus tip 2'. Din il-mediċina tgħin biex iżżid il-livelli ta' insulina li l-gisem tiegħek jipproduċi wara ikla u tbaxxi l-ammont ta' zokkor li huwa jagħmel.

Flimkien ma' dieta u eżerċizzju, din il-mediċina tgħin biex tbaxxi z-zokkor f'demmek. Din il-mediċina tista' tintuża waħedha jew flimkien ma' ċerti mediċini oħrajn għad-dijabete (insulin, sulphonylureas, jew glitazones).

X'inhu dijabete tip 2?

Dijabete tip 2 hija kondizzjoni fejn il-gisem ma jagħmilx biżżejjed insulina, u l-insulina li jipproduċi ma taħdimx daqshekk tajjeb kif suppost. Gismek jista' wkoll jagħmel zokkor aktar milli jeħtieġ. Metajigri dan, iz-zokkor (glucose) jakkumula fid-demm. Dan jista' jwassal għal problemi mediċi serji bħalmard tal-qalb, mard tal-kliwi, għama, u amputazzjoni.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu

### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord

### Tihux Sitagliptin/Metformin hydrochloride

#### Accord

- jekk inti allergiku għal sitagliptin jew metformin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

- jekk għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqsa b' mod sever
- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, b' pereżempju iperglicemija severa (glucose għoli fid-demm), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħaġġel fil-piż, aċidożi lattika (ara "Riskju ta' aċidożi lattika" hawn taht) jew ketoaċidożi. Ketoaċidożi hija kundizzjoni fejn sustanzi msejha 'korpi ta' ketoni' jakkumulaw fid-demm u jistgħu jwasslu għal prekoma diabetika. Sintomi jinkludu

wgħiġ fl-istonku, tehid ta' nifs mgħaġġel u fil-fond, ngħas jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riha ta' frott mhux tas-soltu.

- jekk għandek infezzjoni severa jew inti deidratat
- jekk sejjer tiegħu raġġi-X fejn ikun hemm bżonn tkun injettat bi speċi ta' kulur għal kuntrast. Trid tiegħu din il-medicina fil-ħin tar-raġġi-X u għal jumejn oħra wara kif ordnat mit-tabibtiegħek, u skont kif ikunu qed jaħdmu l-kliewi tiegħek
- jekk riċentement kellek attakk tal-qalb jew għandek problemi severi taċ-ċirkulazzjoni, bħalmahuwa 'xokk' jew diffikulta biex tiegħu n-nifs
- jekk għandek problemi tal-fwied
- jekk tixrob ħafna alkoħol (jew kuljum jew minn żmien għal żmien biss)
- jekk qegħda tredda'

Tiħux din il-medicina jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik u tkellem mat-tabib tiegħek dwar modi oħra ta' kif timmaniġġja d-dijabete tiegħek. Jekk m'intix ċert, kellek lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tiegħu din il-medicina.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Każijiet ta' infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) ġew irrapportati f' pazjenti li kienu qegħdin jirċievu Din il-medicina (ara sezzjoni 4).

Jekk ikollok infafet fil-ġilda dan jista' jkun sinjal ta' kondizzjoni msejha pemfigojd bulluż. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek twaqqaf din il-medicina.

### **Riskju ta' aċidożi lattika**

Din il-medicina jista' jikkawża effett sekondarju rari ħafna, iżda serju ħafna li jissejjaħ aċidożi lattika, b' mod partikulari jekk il-kliewi tiegħek ma jkunux qed jaħdmu sew. Ir-riskju li wieħed jiżviluppa aċidożi lattika jiżdied ukoll b' dijabete mhux ikkontrollata, infezzjonijiet serji, sawm fit-tul jew konsum ta' alkoħol, deidratazzjoni (ara aktar informazzjoni hawn taht), problemi fil-fwied u kwalunkwe kundizzjonijiet mediċi li fihom xi parti tal-ġisem jkollha provvista ta' ossiġnu mnaqqsa (bħal mard tal-qalb sever u akut).

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellek lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

**Waqqaf it-tehid ta' din il-medicina għal żmien qasir jekk għandek kundizzjoni li tista' tkun assoċjata ma' deidratazzjoni** (telf sinifikanti ta' fluwidi tal-ġisem) bħal rimettar sever, dijarea, deni, esponiment għal sħana jew jekk tixrob inqas fluwidu min-normal. Kellek lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

**Waqqaf it-tehid ta' din il-medicina u kkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament jekk ikollok xi whud mis-sintomi ta' aċidożi lattika**, għax din il-kundizzjoni tista' twassal għal koma. Sintomi ta' aċidożi lattika jinkludu:

- rimettar
- uġiġ fl-istonku (uġiġ addominali)
- buġhawwieġ fil-muskoli
- sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx flimkien ma' għeja severa
- diffikulta biex tiegħu n-nifs
- temperatura tal-ġisem u taħbit tal-qalb imnaqqsa

Aċidożi lattika hija emergenza medika u għandha tiġi ttrattata fi

sptar.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-

medicċina:

- jekk għandek jew kellek marda tal-frixa (bħal pankreatite)
- jekk għandek jew kellek ġebbla fil-marrara, dipendenza fuq l-alkoħol jew livelli għoljin ħafna ta' trigliceridi (forma ta' xaħam) fid-demmm tiegħek. Dawn il-kundizzjonijiet mediċi jistgħu jżidulek iċ-ċans li taqbddek pankreatite (ara sezzjoni 4)
- jekk għandek dijabete tat-tip 1. Din xi drabi tissejjaħ dijabete li tiddependi fuq l-insulina
- jekk għandek jew kellek reazzjoni allegika għal sitagliptin, metformin, jew din il-medicċina (arasezzjoni 4)
- jekk barra din il-medicċina qiegħed tieħu wkoll sulphonylurea jew insulina, mediċini ta' kontra d- dijabete, flimkien ma' Janumet, għaliex jista' jkollok livelli ta' zokkor fid-demmm baxxi (ipoglicemija). It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' sulphonylurea jew tal-insulina li tkunqed tieħu

Jekk għandek bżonn kirurġija maġġuri għandek tieqaf tieħu din il-medicċina matul u għal xi żmien wara l- proċedura. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda t-trattament tiegħekb'din il-medicċina mill-ġdid.

Jekk m'intix ċert jekk wieħed minn dawn il-punti ta' hawn fuq japplika għalik, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicċina.

Waqit it-trattament b'din il-medicċina, it-tabib tiegħek se jicċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek mill-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk inti anzjan/a u/jew jekk għandek funzjoni tal-kliewi li qed tmurghall-agħar.

### **Tfal u adolexxenti**

Tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena m'għandhomx jużaw din il-medicċina. Mhuwiex effettiv fi tfal u adolexxenti bejn l-etajiet ta' 10 u 17-il sena. Mhux magħruf jekk din il-medicċina hijiexmingħajr periklu u effettiva jekk tintuża fi tfal iżgħar minn 10 snin.

### **Medicċini oħra u Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Jekk għandek bżonn tieħu injezzjoni ta' mezz ta' kuntrast li fih il-jodju fid-demmm tiegħek, pereżempju f'kuntest ta' X-ray jew skan, inti trid tieqaf tieħu din il-medicċina qabel jew fil-ħin tal-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda t-trattament tiegħek b'din il-medicċina mill- ġdid.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Jista' jkollok bżonn testijiet tal-glucose fid-demmm u tal-funzjoni tal-kliewi aktar ta' spiss, jew it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża ta' din il-medicċina. Huwa importanti ħafna li wieħed isemmi dan li ġej:

- mediċini (li jittieħdu mill-ħalq, jingibdu man-nifs, jew jingħataw permezz ta' injezzjoni) użatighall-kura ta' mard li jinvolvi infjammazzjoni, bħal aźma u artrite (kortikosteroidi)
- mediċini li jżidu l-produzzjoni ta' l-awrina (dijuretici)
- mediċini użati biex jittrattaw l-uġiġħ u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib)
- ċerti mediċini għat-trattament ta' pressjoni għolja (inibituri ta' ACE u antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II)
- mediċini speċifiċi għall-kura ta' aźma fil-bronki (simpatomimetiċi-β)
- mediċini ta' kuntrast li fihom il-jodju jew mediċini li fihom l-alkoħol
- ċerti mediċini li jintużaw għall-kura ta' problemi fl-istonku bħal cimetidine
- ranolazine, medicċina użata għat-trattament tal-angina
- dolutegravir, medicċina użata għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV
- vandetanib, medicċina użata għat-trattament ta' tip speċifiku ta' kanċer tat-tirojde

(kanċermedullari tat-tirojde)

- digoxin (biex jikkura taħbit irregolari tal-qalb u problemi oħra tal-qalb). Il-livell ta' digoxin fid-demm tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn jiġi ċċekkjat jekk tkun qed tieħdu ma' din il-medicina.

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord ma' alkohol**

Evita konsum eċċessiv ta' alkohol waqt li tkun qed tieħu din il-medicina peress li dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet").

### **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parirtat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina. M'għandekx tieħu din il-medicina waqt

it-tqala jew jekk tkun qed tredda'. Ara sezzjoni 2, **Tihux Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Din il-medicina m'għandha l-ebda effett jew ftit li xejn għandha effett fuq il-hila biex issuq u thaddemmagni. Madankollu, ġew irrapportati sturdament u nġhas b'sitagliptin, li jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek li ssuq u thaddem magni.

It-teħid ta' din il-medicina flimkien ma' medicini msejhin sulphonylureas jew mal-insulina jista' jikkaġuna ipoglicemija, li tista' taffettwa l-hila tiegħek li ssuq u tuża magni jew li taħdem f' post mingħajr bażi sikura fejn titpoġġa s-sieq.

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord fih is-sodium**

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielesmis-sodium'.

## **3. Kif għandek tieħu Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jewmal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Hu pillola waħda:
- darbtejn kuljum mill-ħalq
- ma' l-ikel biex inaqqas iċ-ċans li jkollok taqlib fl-istonku.
- It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jżidlek id-doża biex jikkontrollalek iz-zokkor fid-demm
- Jekk għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża aktar baxxa.

Għandek tkompli d-dieta rrakkomandata mit-tabib tiegħek waqt kura b'din il-medicina u tagħmelmezz li tqassam il-karboidrati ugwalmment matul il-jum.

Din il-medicina waħedha mhijiex mistennija li tikkawża livelli ta' zokkor fid-demm baxxi hafna (ipoglicemija). Meta din il-medicina tintuża ma' medicina tat-tip sulphonylurea jew ma' insulina, jista' jseħh livell baxx ta' zokkor fid-demm u t-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' sulphonylurea jew tal-insulina li tkun qed tieħu.

### **Jekk tieħu Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord aktar milli support**

Jekk tieħu aktar medicina mid-dożaġġ miktub fir-riċetta, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih. Mur l-isptar jekk ikollok sintomi ta' aċidożi lattika bħal thoss il-bard jew thossok skomdu, dardir jew rimettar qawwi, uġigh fl-istonku, telf ta' piż mingħajr spjegazzjoni, bugħawwieġ fil-muskoli, jew teħidtan-nifs mġhaġġel (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet").



### **Jekk tinsa tiehu Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Jekk tinsa tiehu doża, ħudha mill-aktar fis malli tiftakar. Jekk ma tiftakarx qabel ma jkun il-waqt għad-doża li jmissek, aqbeż id-doża minsija u mur lura għall-iskeda regolari tiegħek. Tihux doża doppja ta' din il-medicina.

### **Jekk tieqaf tiehu Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Kompli hu din il-medicina sakemm idum jordnahielek it-tabib tiegħek biex inti tkompli tgħin il-kontroll taz-zokkor fid-demm tiegħek. M'għandekx tieqaf tiehu din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Jekk tieqaf tiehu din il-medicina, iz-zokkor fid-demm tiegħek jista' jerga' jogħla.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

WAQQAF din il-medicina u kkuntattja tabib immedjament jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effettisekondarji serji li ġejjin:

- Uġiġh qawwi u persistenti fl-addome (fiż-żona tal-istonku) li jista' jibqa' sejjer sa dahrek bin-nawsja u r-rimettar jew mingħajrhom, minħabba li dawn jistgħu jkunu sinjal ta' frixa infjammata (pankreatite).

Din il-medicina tista' tikkawża effett sekondarju rari ħafna, (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000 li qed jużawh), iżda serju ħafna li jissejjah aċidożi lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Jekk jiġri dan, inti trid **tieqaf tiehu din il-medicina u tikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb spjar immedjament**, għax aċidożi lattika tista' twassal għal koma.

Jekk għandek reazzjoni allergika serja (frekwenza mhix magħrufa), inkluż raxx, ħorriqija, infafet fil- ġilda/ġilda titqaxxar u nefħa fil-wiċċ, fix-xufftejn, fl-ilsien, u fil-griżmejn li tista' tikkawża tbatija biex tiehu n-nifs jew biex tibra', waqqaf din il-medicina u ċempel lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jordnalek medicina biex tikkura r-reazzjoni allergika tiegħek u medicina differenti għad-dijabete tiegħek.

Xi pazjenti li kienu qegħdin jiehdu metformin esperjenzaw l-effetti sekondarji li ġejjin wara li bdew sitagliptin:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10): livell baxx ta' zokkor fid-demm, dardir, gass, rimettar

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100) : uġiġh fl-istonku, dijarea, stitikezza, nġhas

Xi pazjenti kellhom dijarea, dardir, gass, stitikezza, uġiġh fl-istonku jew rimettar meta bdew kombinazzjoni ta' sitagliptin u metformin flimkien (il-frekwenza hija komuni).

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li kienu qegħdin jiehdu din il-medicina ma' sulphonylurea bħal ma huwa glimepiride:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): livell baxx ta' zokkor fid-demm

Komuni: stitikezza

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li kienu qegħdin jiehdu din il-medicina flimkien ma' pioglitazone:

Komuni: nefħa fl-idejn jew fir-riglejn

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li kienu qegħdin jiehdu din il-medicina flimkien mal-insulina:

Komuni ħafna: livell baxx ta' zokkor fid-demm

Mhux komuni: ħalq xott, uġiġħ ta' ras

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt studji kliniċi waqt li kienu qeġħdin jiehdu sitagliptin waħdu (wieħed mill-mediċini li fiha din il-mediċina) jew waqt li din il-mediċina jew sitagliptin kienu qedjintużaw waħedhom jew ma' mediċini oħra tad-dijabete wara li ġew approvati:

Komuni: livell baxx ta' zokkor fid-dem, uġiġħ ta' ras, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs, imnieher misdud jew inixxi u uġiġħ fil-gerżuma, osteoartrite, uġiġħ fid-dirġħajn jew fir-riġlejn  
Mhux komuni: sturdament, stitikezza, ħakk

Rari: numru mnaqqas ta' plejtlets

Frekwenza mhix magħrufa: problemi fil-kliewi (xi drabi jeħtieġu d-dijalisi), rimettar, uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar, mard tal-interstizju tal-pulmun, pemfigojd bulluż (tip ta' nuffata fil-ġilda)

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li kienu qeġħdin jiehdu metformin waħdu:

Komuni ħafna: dardir, rimettar, dijarea, uġiġħ fl-istonku u telf t'apitit. Dawn is-sintomi jistgħu jseħħumeta inti tibda tiehu metformin u s-soltu jġħaddu

Komuni: toġħma metallika

Rari ħafna: tnaqqis fil-livelli ta' vitamina B12, epatite (problema tal-fwied), ħorriqija, ħmura tal-ġilda (raxx) jew ħakk

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludixxi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## **5. Kif taħzen Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara 'JIS'. Id-datata' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen f'temperatura iżjed baxxa minn 30°C.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Is-sustanzi attivi huma sitagliptin u metformin.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita (pillola) fiha sitagliptin hydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita (pillola) fiha sitagliptin hydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin u 1000 mg ta' metformin hydrochloride.

Is-sustanzi l-oħra huma: Il-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose (E460), calcium hydrogen phosphate, croscarmellose sodium (E468), magnesium stearate (E470b), povidone, sodium

laurilsulfate. Il-pillola miksija b'rita fiha: poly(vinyl alcohol), macrogol, talc (E553b), titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172) u iron oxide black (E172) (For 50/1000 mg biss). Ara sezzjoni 2 'Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord fih is-sodium'.

### **Kif jidher Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord u l-kontenut tal-pakkett**

#### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola miksijin b'rita ta' kulur roża, forma ta' kapsula, imnaqqxa b' 'SM2' fuq naħa waħda u bl-ebda tnaqqix fuq in-naħa l-oħra. Dimensjoni: 20x10 mm.

#### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola miksijin b'rita ta' kulur aħmar, forma ta' kapsula, imnaqqxa b' 'SM3' fuq naħa waħda u bl-ebda tnaqqix fuq in-naħa l-oħra. Tul: 21x10 mm.

Folji tal-aluminju tal-PVC/PE/PVDC u folji tal-Alu-Alu. Pakketti ta' 10, 28, 30, 56, 84, 168, 196, 200 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est, 6ª Planta,

08039 Barcelona,

Spanja

#### **Manifattur**

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.

ul.Lutomierska 50,

95-200, Pabianice, Polonja

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

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

### **Dan il-fuljett kien approvat l-aħhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.