

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sitagliptin Accord 25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Sitagliptin Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Sitagliptin Accord 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sitagliptin Accord 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää sitagliptiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 25 mg:aa sitagliptiinia.

Sitagliptin Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää sitagliptiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 50 mg:aa sitagliptiinia.

Sitagliptin Accord 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää sitagliptiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 100 mg:aa sitagliptiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Sitagliptin Accord 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunainen, pyöreä, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”S3” eikä toisella puolella mitään merkintää. Halkaisija: 6–6,40 mm.

Sitagliptin Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanbeigen värinen, pyöreä, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”S4” eikä toisella puolella mitään merkintää. Halkaisija: 8–8,40 mm.

Sitagliptin Accord 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Beigen värinen, pyöreä, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”S7” eikä toisella puolella mitään merkintää. Halkaisija: 10–10,40 mm.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Sitagliptin Accord on tarkoitettu tyypin 2 diabetesta sairastaville aikuisille potilaille parantamaan glukoositasapainoa:

yksinään käytettynä:

- potilaille, joiden veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa pelkällä ruokavaliolla ja liikunnalla eikä metformiinin käyttö ole tarkoituksenmukaista vasta-aiheiden vuoksi tai metformiini ei ole siedetty.

kahden suun kautta otettavan lääkkeen yhdistelmähoidossa yhdessä:

- metformiinin kanssa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja metformiinilla yksinään.
- sulfonyyliurean kanssa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla + sulfonyyliurean suurimmalla siedetyllä annoksella yksinään, ja kun metformiinin käyttö ei ole tarkoituksenmukaista vasta-aiheiden vuoksi tai kun metformiini ei ole siedetty.
- PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) -agonistin (tiatsolidiinidionin) kanssa, kun PPAR $\gamma$ -agonistin käyttö on tarkoituksenmukaista ja kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja PPAR $\gamma$ -agonistilla yksinään.

kolmen suun kautta otettavan lääkkeen yhdistelmähoidossa yhdessä:

- sulfonyyliurean ja metformiinin kanssa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja näiden kahden lääkevalmisteen yhdistelmähoidolla.
- PPAR $\gamma$ -agonistin ja metformiinin kanssa, kun PPAR $\gamma$ -agonistin käyttö on tarkoituksenmukaista ja kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja näiden kahden lääkevalmisteen yhdistelmähoidolla.

Sitagliptin Accord on tarkoitettu käytettäväksi myös insuliinin lisähoitona (metformiinin kanssa tai ilman sitä), kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja vakaalla insuliiniannoksella.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Annos on 100 mg sitagliptiinia kerran vuorokaudessa. Kun valmistetta käytetään yhdessä metformiinin ja/tai PPAR $\gamma$ -agonistin kanssa, metformiinin ja/tai PPAR $\gamma$ -agonistin annos pidetään samana, kun Sitagliptin Accord lisätään hoitoon.

Kun Sitagliptin Accordia käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voidaan sulfonyyliurean tai insuliinin pienempää annosta harkita hypoglykemian vaaran pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Jos potilas unohtaa ottaa Sitagliptin Accord -annoksen, hänen on otettava se heti muistaessaan. Samana päivänä ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Jos sitagliptiinia aiotaan käyttää yhdessä jonkin muun diabeteslääkkeen kanssa, tämän lääkkeen käyttöehdot munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on tarkistettava.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulusten suodatusnopeus [GFR]  $\geq 60 - < 90$  ml/min).

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (GFR  $\geq 45 - < 60$  ml/min).

Kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (GFR  $\geq 30 - < 45$  ml/min) Sitagliptin Accord -annos on 50 mg kerran vuorokaudessa.

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (GFR  $\geq 15 - < 30$  ml/min) ja loppuvaiheen munuaissairaudessa (ESRD) (GFR  $< 15$  ml/min), mukaan lukien hemodialyysiiä tai

peritoneaalidialyysiä vaativa munuaisten vajaatoiminta, Sitagliptin Accord -annos on 25 mg kerran vuorokaudessa. Lääkitys voidaan antaa dialyysin ajankohdasta riippumatta.

Koska munuaisten vajaatoiminta vaatii annoksen muuttamista, munuaistoiminnan arvioimista suositellaan ennen Sitagliptin Accord -hoidon aloittamista ja ajoittain sen jälkeen.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä ja kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa. Sitagliptin Accord -hoitoa ei ole tutkittu vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä, ja hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 5.2).

Koska sitagliptiini poistuu ensisijaisesti munuaisten kautta, vaikean maksan vajaatoiminnan ei kuitenkaan oleteta vaikuttavan sitagliptiinin farmakokinetiikkaan.

#### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttaminen iän perusteella ei ole tarpeen.

#### *Pediatriset potilaat*

Sitagliptiinia ei pidä käyttää 10–17 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon riittämättömän tehon vuoksi. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2. Sitagliptiinia ei ole tutkittu alle 10-vuotiailla pediatrisilla potilailla.

#### Antotapa

Suun kautta.

Sitagliptin Accord voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjän mahaan.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Yleistä

Sitagliptiinia ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden eikä diabeettisen ketoasidoosin hoidossa.

#### Akuutti haimatulehdus

DPP-4:n estäjien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen riski. Potilaille tulee kertoa akuutin haimatulehduksen tyypillisestä oireesta: jatkuva, voimakas vatsakipu. Haimatulehduksen on todettu hävinneen, kun sitagliptiinin käyttö on lopetettu (tukihoitoon kanssa tai ilman sitä), mutta hyvin harvoja nekrotisoivia tai hemorragisia haimatulehduksia ja/tai kuolemia on raportoitu. Jos haimatulehduksista epäillään, sitagliptiinin ja muiden sitä mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden käyttö tulee lopettaa. Jos akuutin haimatulehduksen diagnoosi on varmistunut, sitagliptiinihoitoa ei pidä aloittaa uudelleen. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aiemmin ollut haimatulehdus.

#### Hypoglykemia muiden antihyperglykeemisten lääkkeiden kanssa käytettynä

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa sitagliptiinia annettiin yksinään tai osana yhdistelmähoitoa lääkevalmisteiden kanssa, joiden ei tiedetä aiheuttavan hypoglykemiaa (ts. metformiini ja/tai PPAR $\gamma$ -agonisti), hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinihoidon aikana samassa määrin kuin plaseboa saaneilla potilailla. Hypoglykemiaa havaittiin, kun sitagliptiinia käytettiin yhdessä insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa. Siksi hypoglykemian vaaran pienentämiseksi voidaan harkita pienempää sulfonyyliurea- tai insuliiniannosta (ks. kohta 4.2).

## Munuaisten vajaatoiminta

Sitagliptiini erittyy munuaisten kautta. Potilaille, joiden GFR on < 45 ml/min ja hemodialyysiä tai peritoneaalidialyysiä tarvitseville ESRD-potilaille suositellaan pienempiä annoksia, jotta plasman sitagliptiinipitoisuus pysyisi samalla tasolla kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Jos sitagliptiinia aiotaan käyttää yhdessä jonkin muun diabeteslääkkeen kanssa, tämän lääkkeen käyttöehdot munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on tarkistettava.

## Yliherkkyysoireet

Sitagliptiinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vakavia yliherkkyysoireita lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön. Näitä reaktioita ovat mm. anafylaksia, angioedeema sekä eksfoliativiset ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndrooma. Reaktiot ilmenivät ensimmäisen kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, joskus jopa ensimmäisen annoksen jälkeen. Jos yliherkkyysoireita epäillään, sitagliptiinihoito on keskeytettävä. Tapahtuman muut mahdolliset syyt on selvitettävä ja aloitettava vaihtoehtoinen diabeteslääkitys.

## Rakkulainen pemfigoidi

DPP-4:n estäjiä, mukaan lukien sitagliptiinia, saaneilla potilailla on raportoitu rakkulaista pemfigoidia lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön. Jos rakkulaista pemfigoidia epäillään, sitagliptiinihoito on keskeytettävä.

## Tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset sitagliptiiniin

Alla esitetyt kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten vaara on pieni käytettäessä sitagliptiinia samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa.

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että sitagliptiinin vähäisestä metaboliasta vastaa pääasiassa CYP3A4-entsyymi yhdessä CYP2C8-entsyymin kanssa. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, metabolialla, myös CYP3A4-välitteisellä metabolialla, on vain vähäinen merkitys sitagliptiinin poistumisessa elimistöstä. Metabolian rooli sitagliptiinin eliminoitumisessa voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Siksi on mahdollista, että voimakkaat CYP3A4:n estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, klaritromysiini) voivat muuttaa sitagliptiinin farmakokinetiikkaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai ESRD-potilailla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty kliinistä tutkimusta, jossa olisi arvioitu voimakkaiden CYP3A4:n estäjien vaikutuksia.

Kuljetusproteiineja koskevat tutkimukset osoittivat *in vitro*, että sitagliptiini on P-glykoproteiinin ja orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (OAT3:n) substraatti. Probenesidi esti sitagliptiinin OAT3-välitteistä kuljetusta *in vitro*, vaikka kliinisesti merkittävien interaktioiden vaaraa pidetään pienenä. OAT3:n estäjien samanaikaista antamista ei ole tutkittu *in vivo*.

*Metformiini*: Metformiini ei muuttanut merkittävästi sitagliptiinin farmakokinetiikkaa tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, kun sitä annettiin toistuvina annoksina 1000 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä 50 mg:n sitagliptiiniannoksen kanssa.

*Siklosporiini:* Siklosporiinin, voimakkaan P-glykoproteiinin estäjän, vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan selvitettiin yhdessä tutkimuksessa. Kun 100 mg sitagliptiinia ja 600 mg siklosporiinia annettiin samanaikaisesti kerta-annoksina suun kautta, suureni sitagliptiinin AUC-arvo noin 29 % ja  $C_{max}$ -arvo noin 68 %. Näiden sitagliptiinin farmakokinetiikassa tapahtuvien muutosten ei katsottu olevan kliinisesti merkittäviä. Myöskään sitagliptiinin munuaispuhdistuma ei muuttunut merkittävästi. Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei siten ole odotettavissa muiden P-glykoproteiinin estäjien kanssa.

#### Sitagliptiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

*Digoksiini:* Sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa. Kun 0,25 mg digoksiinia ja 100 mg sitagliptiinia annettiin samanaikaisesti päivittäin 10 vuorokauden ajan, digoksiinin AUC-arvo plasmassa suureni keskimäärin 11 % ja plasman  $C_{max}$ -arvo keskimäärin 18 %. Digoksiiniannoksen muuttamista ei suositella. Potilaiden, joilla on digoksiinimyrkytyksen vaara, vointia tulisi kuitenkin seurata, kun sitagliptiinia ja digoksiinia annetaan samanaikaisesti.

*In vitro* -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitagliptiini ei estä eikä indusoi CYP450-isoentsyymejä. Kliinisissä tutkimuksissa sitagliptiini ei muuttanut merkittävästi metformiinin, glibenklamidin, simvastatiinin, rosiglitatsonin, varfariinin eikä oraalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaa. Tämä osoittaa *in vivo*, että sitagliptiinin yhteisvaikutukset CYP3A4:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n ja orgaanisten kationien kuljettajan (organic cationic transporter, OCT) substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä. Sitagliptiini voi olla P-glykoproteiinin heikko estäjä *in vivo*.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Sitagliptiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla käytettäessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Koska tietoa ei ole, Sitagliptin Accordia ei saa käyttää raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö sitagliptiini ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että sitagliptiini erittyy imettävän emon maitoon. Sitagliptin Accordia ei saa käyttää imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Eläinkokeista saadut tiedot eivät viittaa siihen, että sitagliptiini vaikuttaisi urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen. Tiedot vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen puuttuvat.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Sitagliptin Accord -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin huomioitava, että heitehuimausta ja uneliaisuutta on raportoitu esiintyneen.

Potilaita tulee lisäksi varoittaa hypoglykemian mahdollisuudesta, kun Sitagliptin Accordia käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavia haittavaikutuksia on raportoitu, mukaan lukien haimatulehdusta ja yliherkkyysoireita. Hypoglykemiaa on raportoitu yhteiskäytössä sulfonyyliurean (4,7–13,8 %) ja insuliinin (9,6 %) kanssa (ks. kohta 4.4).

## Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu alla (taulukko 1) elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

**Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintymistiheys plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa pelkällä sitagliptiinilla sekä lääkevalmisteen tultua markkinoille**

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintymistiheys
<b>Veri ja imukudos</b>	
trombosytopenia	Harvinainen
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaktiset reaktiot <sup>*,†</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
hypoglykemia <sup>†</sup>	Yleinen
<b>Hermosto</b>	
päänsärky	Yleinen
heitehuimaus	Melko harvinainen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
interstitiaalinen keuhkosairaus <sup>*</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
ummetus	Melko harvinainen
oksentelu <sup>*</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
akuutti haimatulehdus <sup>*,†,‡</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
fataali ja ei-fataali hemorraginen ja nekrotisoiva haimatulehdus <sup>*,†</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
kutina <sup>*</sup>	Melko harvinainen
angioedeema <sup>*,†</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
ihottuma <sup>*,†</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
nokkosihottuma <sup>*,†</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
ihon vaskuliitti <sup>*,†</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
eksfoliativiset ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndrooma <sup>*,†</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
rakkulainen pemfigoidi <sup>*</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
nivelsärky <sup>*</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
lihassärky <sup>*</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
selkäsärky <sup>*</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
artropatia <sup>*</sup>	Esiintymistiheys tuntematon
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
heikentynyt munuaisten toiminta <sup>*</sup>	Esiintymistiheys tuntematon

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintymistiheys
äkillinen munuaisten vajaatoiminta*	Esiintymistiheys tuntematon

\*Haittavaikutukset todettiin lääkevalmisteiden markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

†Ks. kohta 4.4.

‡Ks. jäljempänä *Kardiovaskulaarista turvallisuutta kartoittava tutkimus (TECOS)*.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yllä lueteltujen lääkkeen käyttöön liittyvien haittavaikutusten lisäksi seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin riippumatta syy-yhteydestä lääkevalmisteisiin ja niitä esiintyi vähintään 5 %:lla ja ne olivat yleisempiä sitagliptiinia saaneilla potilailla: ylähengitystieinfektio ja nasofaryngiitti. Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu riippumatta syy-yhteydestä lääkitykseen ja niitä esiintyi useammin sitagliptiinia saaneilla potilailla (alle 5 %:lla, mutta esiintymistiheys oli yli 0,5 % suurempi sitagliptiinia saaneilla kuin verrokkiryhmässä): artroosi ja kipu raajoissa.

Joitain haittavaikutuksia todettiin useammin tutkimuksissa, joissa annettiin sitagliptiinia yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa, kuin pelkästään sitagliptiinia saaneilla tehdyissä tutkimuksissa. Näitä haittavaikutuksia olivat hypoglykemia (esiintymistiheys hyvin yleinen sulfonyyliurean ja metformiinin yhdistelmän kanssa), influenssa (yleinen insuliinin kanssa [metformiiniin yhdistettynä tai ilman]), pahoinvointi ja oksentelu (yleinen metformiinin kanssa), ilmavaivat (yleinen metformiiniin tai pioglitatsonin kanssa), ummetus (yleinen sulfonyyliurean ja metformiinin yhdistelmän kanssa), perifeerinen turvotus (yleinen pioglitatsonin tai pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmän kanssa), uneliaisuus ja ripuli (melko harvinainen metformiinin kanssa) ja suun kuivuminen (melko harvinainen insuliinin kanssa [metformiiniin yhdistettynä tai ilman]).

### Pediatriset potilaat

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla 10–17-vuotiailla pediatrisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sitagliptiinin haittavaikutusprofiili oli vertailukelpoinen aikuisilla havaittuun.

### *Kardiovaskulaarista turvallisuutta kartoittava tutkimus (TECOS)*

TECOS-tutkimuksen (trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin) lähtöryhmien mukaisessa (intention-to-treat, ITT) potilasjoukossa oli mukana 7332 potilasta, jotka saivat sitagliptiinia 100 mg vuorokaudessa (tai 50 mg/vrk, jos lähtötilanteen eGFR-arvo oli  $\geq 30 - < 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ja 7339 potilasta, jotka saivat plaseboa. Kumpikin hoito lisättiin tavanomaiseen hoitoon, joka tähtäsi paikallisten hoitosuosituksen mukaisiin HbA<sub>1c</sub>:n ja kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden tavoitteisiin. Vakavien haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuus oli sitagliptiinia saaneilla potilailla samanlainen kuin plaseboa saaneilla potilailla.

Lähtöryhmien mukaisessa (ITT) potilasjoukossa vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus potilailla, jotka käyttivät lähtötilanteessa insuliinia ja/tai sulfonyyliureaa, oli sitagliptiiniiryhmässä 2,7 % ja plaseboryhmässä 2,5 %. Potilailla, jotka eivät käyttäneet lähtötilanteessa insuliinia ja/tai sulfonyyliureaa, vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus oli sitagliptiiniiryhmässä 1,0 % ja plaseboryhmässä 0,7 %. Vahvistettujen haimatulehdustapahtumien ilmaantuvuus oli sitagliptiiniiryhmässä 0,3 % ja plaseboryhmässä 0,2 %.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.



## 4.9 Yliannostus

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä tutkittavia, sitagliptiinia annettiin jopa 800 mg:n kerta-annoksina. Yhdessä tutkimuksessa 800 mg:n sitagliptiiniannokseen liittyi hyvin vähäinen QTc-ajan piteneminen, jolla ei katsottu olevan kliinistä merkitystä. Yli 800 mg:n annoksista ei ole kokemusta kliinisissä tutkimuksissa. Toistuvaisannoksilla tehdyissä faasin I tutkimuksissa ei havaittu annokseen liittyviä kliinisiä haittavaikutuksia, kun sitagliptiinia annettiin enintään 600 mg/vrk enintään 10 vuorokauden ajan ja 400 mg/vrk enintään 28 vuorokauden ajan.

Yliannostustapauksissa on perusteltua aloittaa tavanomaiset tukitoimenpiteet, esimerkiksi poistaa imeytymätön lääkeaine ruoansulatuskanavasta, tarkkailla potilaan tilaa (mm. EKG-rekisteröinnin avulla) ja käynnistää tarvittaessa tukihoidotoimenpiteet.

Sitagliptiini poistuu dialyysissä melko vähäisessä määrin. Kliinisissä tutkimuksissa noin 13,5 % annoksesta poistui 3–4 tuntia kestäneen hemodialyysin aikana. Pitkitettyä hemodialyysiä voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua. Ei tiedetä, poistuuko sitagliptiini peritoneaaldialyysissä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjät, ATC-koodi: A10BH01.

#### Vaikutusmekanismi

Sitagliptiini kuuluu oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden ryhmään, josta käytetään nimeä dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4:n) estäjät. Tällä lääkevalmisteella havaittu glukoositasapainon paraneminen voi johtua aktiivisten inkretiinihormonien pitoisuuksia suurentavasta vaikutuksesta. Inkretiinihormoneja, mukaan lukien glukagonin kaltainen peptidi-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) ja glukoosista riippuvainen insulintrooppinen polypeptidi (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP), vapautuu suolistosta koko vuorokauden ajan, ja pitoisuudet suurenevät aterioiden jälkeen. Inkretiinit ovat osa endogeenista järjestelmää, joka osallistuu elimistön glukoositasapainon fysiologiseen säätelyyn. Kun veren glukoosipitoisuus on normaali tai suurentunut, GLP-1 ja GIP lisäävät insuliinin tuotantoa ja vapautumista haiman beetasoluista syklisen AMP:n toimintaan perustuvien solunsisäisten signaalinsiirtojärjestelmien välityksellä. Tyypin 2 diabeteksen eläinkoemalleissa hoito GLP-1:llä tai DPP-4-estäjillä parantaa beetasolujen reaktioherkkyyttä glukoosiin ja stimuloi insuliinin biosynteesiä ja vapautumista. Insuliinipitoisuuden suurentuessa kudosten glukoosinotto tehostuu. Lisäksi GLP-1 vähentää glukagonin eritystä haiman alfasoluista. Glukagonipitoisuuden pieneneminen ja insuliinipitoisuuden suureneminen vähentävät yhdessä maksan glukoosintuotantoa, mikä pienentää veren glukoosipitoisuutta. GLP-1:n ja GIP:n vaikutukset ovat glukoosista riippuvaisia siten, että kun veren glukoosipitoisuus on alhainen, GLP-1:n ei havaita stimuloivan insuliinin vapautumista eikä estävän glukagonin eritystä. Sekä GLP-1:n että GIP:n insuliinin vapautumista stimuloiva vaikutus tehostuu, kun veren glukoosipitoisuus nousee normaalipitoisuuksien yläpuolelle. GLP-1 ei heikennä hypoglykemian aiheuttamaa normaalia glukagonivastetta. DPP-4-entsyymi hydrolysoi inkretiinihormonit nopeasti inaktiivisiksi hajoamistuotteiksi, mikä rajoittaa GLP-1:n ja GIP:n vaikutusta. Sitagliptiini estää DPP-4:n aiheuttamaa inkretiinihormonien hydrolyysiä ja lisää siten GLP-1:n ja GIP:n aktiivisten muotojen määrää plasmassa. Suurentamalla aktiivisten inkretiinien pitoisuuksia sitagliptiini lisää insuliinin vapautumista ja pienentää glukagonipitoisuutta glukoosista riippuvaisesti. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla hyperglykeemisillä potilailla nämä insuliini- ja glukagonipitoisuuksien muutokset pienentävät hemoglobiini A<sub>1c</sub> -arvoa (HbA<sub>1c</sub>) ja laskevat glukoosin paasto- ja aterianjälkeisiä arvoja. Sitagliptiinin glukoosista riippuvainen vaikutusmekanismi eroaa sulfonyyliurean vaikutusmekanismista. Sulfonyyliureat lisäävät insuliinin erittymistä myös silloin, kun veren glukoosipitoisuus on alhainen, mikä voi johtaa hypoglykemiaan tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla ja terveillä henkilöillä. Sitagliptiini on voimakas ja erittäin selektiivinen DPP-4-entsyymin

estäjä, eikä estä tälle läheistä sukua olevien DPP-8- ja DPP-9-entsyymien toimintaa terapeuttisilla pitoisuuksilla.

Terveillä tutkittavilla tehdyssä kahden vuorokauden tutkimuksessa yksinään annettu sitagliptiini suurensi aktiivisen GLP-1:n pitoisuutta, kun taas metformiini yksinään suurensi aktiivisen GLP-1:n pitoisuutta ja GLP-1:n kokonaispitoisuutta samassa määrin. Yhtä aikaa annettaessa sitagliptiinilla ja metformiinilla oli additiivinen vaikutus aktiivisen GLP-1:n pitoisuuksiin. Sitagliptiini suurensi aktiivisen GIP:n pitoisuutta, mutta metformiinilla ei ollut vastaavaa vaikutusta.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Kaiken kaikkiaan sitagliptiini paransi glukoositasapainoa, kun sitä käytettiin yksin tai yhdistelmähoitona tyyppin 2 diabetesta sairastaville aikuisille potilaille (ks. taulukko 2).

Kahdessa tutkimuksessa arvioitiin sitagliptiinihoidon tehoa ja turvallisuutta ainoana lääkkeenä. Sitagliptiini paransi 100 mg:n annoksina yksinään kerran vuorokaudessa merkittävästi HbA<sub>1c</sub>-arvoja, plasman glukoosipitoisuuden paastoarvoja ja 2 tunnin kuluttua aterialta mitattuja glukoosiarvoja plaseboon verrattuna kahdessa tutkimuksessa, joista toinen kesti 18 viikkoa ja toinen 24 viikkoa. Beetasolutoimintaa kuvaavien sijaismuuttujien paranemista todettiin. Näitä olivat HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), proinsuliini-insuliini-suhde ja beetasolujen reaktioherkkyyden määrittäminen ateriarasituskokeella (meal tolerance test), jossa näytteet otettiin lyhyin väliajoin. Hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin plaseboa saaneilla. Sitagliptiinihoitoa saaneiden potilaiden paino ei noussut lähtötasosta kummassakaan tutkimuksessa, sen sijaan plaseboa saaneiden potilaiden paino laski hiukan.

Kahdessa 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa sitagliptiinia annettiin 100 mg kerran vuorokaudessa lisähoitona, joko metformiiniin tai pioglitatsoniin yhdistettynä, sitagliptiini paransi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä merkittävästi plaseboon verrattuna. Painon muutos lähtötasosta oli samaa luokkaa sekä sitagliptiinia että plaseboa saaneilla potilailla. Näissä tutkimuksissa hypoglykemiaa raportoitiin esiintyneen yhtä paljon sitagliptiinia ja plaseboa saaneilla potilailla.

24 viikkoa kestäneessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta glimepiridiin yhdistettynä, joko yksin tai yhdessä metformiinin kanssa. Sitagliptiinin lisääminen joko pelkästään glimepiridiin tai glimepiridiin ja metformiiniin pienensi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä. Sitagliptiinihoitoa saaneiden potilaiden paino nousi lievästi verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin.

Plasebokontrolloidussa 26 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmähoitoon lisätyn sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta. Sitagliptiinin lisääminen pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmään paransi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä. Painon muutos lähtötasosta oli sitagliptiinia saaneilla potilailla samaa luokkaa kuin plaseboa saaneilla. Myös hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin plaseboa saaneilla.

Plasebokontrolloidussa 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin insuliiniin (vakaa annos vähintään 10 viikon ajan) lisätyn sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa), metformiinin kanssa tai ilman sitä (vähintään 1500 mg), tehoa ja turvallisuutta. Sekoiteinsuliinin keskimääräinen vuorokausiannos potilaille oli 70,9 yksikköä vuorokaudessa. Keskipitkä- tai pitkävaikutteisen insuliinin keskimääräinen vuorokausiannos potilaille oli 44,3 yksikköä. Sitagliptiinin lisääminen hoitoon paransi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä. Potilaiden paino ei muuttunut merkittävästi lähtötasosta kummassakaan ryhmässä.

24 viikkoa kestäneessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa potilaille annettiin ensimmäisenä hoitona sitagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa) ja metformiinin (500 mg tai 1000 mg kahdesti vuorokaudessa) yhdistelmähoitoa. Yhdistelmähoito paransi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä verrattuna sitagliptiiniin ja metformiiniin yksin annettuna. Paino laski sitagliptiinia

yhdessä metformiinin kanssa saaneilla potilailla saman verran kuin pelkkää metformiinia tai plaseboa saaneilla potilailla; pelkkää sitagliptiinia saaneiden potilaiden paino ei muuttunut lähtötasosta. Hypoglykemiaa esiintyi saman verran kaikissa hoitoryhmissä.

**Taulukko 2. HbA<sub>1c</sub>-arvot plasebokontrolloiduissa monoterapia- ja yhdistelmähoitotutkimuksissa\***

Tutkimus	Lähtötason keskimääräinen HbA <sub>1c</sub> - arvo (%)	HbA <sub>1c</sub> -arvon keskimääräinen muutos (%) lähtötasosta <sup>†</sup>	Plasebokorjattu HbA <sub>1c</sub> -arvon keskimääräinen muutos (%) <sup>†</sup> (95 % CI)
<b>Monoterapiatutkimukset</b>			
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa <sup>†</sup> (n = 193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,4)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa <sup>†</sup> (n = 229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,6)
<b>Yhdistelmähoitotutkimukset</b>			
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisätynä metformiinihoitoon <sup>†</sup> (n = 453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisätynä pioglitatsonihoitoon <sup>†</sup> (n = 163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisätynä glimepiridihoitoon <sup>†</sup> (n = 102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,3)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisätynä glimepiridi- + metformiinihoitoon <sup>†</sup> (n = 115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisätynä pioglitatsoni- + metformiinihoitoon <sup>#</sup> (n = 152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,5)
Aloitushoitona (kahdesti vuorokaudessa): <sup>†</sup> Sitagliptiini 50 mg + metformiini 500 mg (n = 183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8, -1,3)

Tutkimus	Lähtötason keskimääräinen HbA <sub>1c</sub> -arvo (%)	HbA <sub>1c</sub> -arvon keskimääräinen muutos (%) lähtötasosta <sup>†</sup>	Plasebokorjattu HbA <sub>1c</sub> -arvon keskimääräinen muutos (%) <sup>†</sup> (95 % CI)
Aloitushoitona (kahdesti vuorokaudessa): <sup>‡</sup> Sitagliptiini 50 mg + metformiini 1000 mg (n = 178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,8)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättyinä insuliinihoitoon (+/- metformiini) <sup>‡</sup> (n = 305)	8,7	-0,6 <sup>‡</sup>	-0,6 <sup>‡,¶</sup> (-0,7, -0,4)

\* Kaikki hoidetut potilaat (an intention-to-treat analysis).

<sup>†</sup> Keskiarvo (least square means), jossa on otettu huomioon edeltävä antihyperglykeeminen lääkitys ja lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub>-arvo.

<sup>‡</sup> p < 0,001 verrattuna plaseboon tai plaseboon + yhdistelmähoitoon.

<sup>§</sup> HbA<sub>1c</sub>-arvo (%) viikolla 18.

<sup>‡</sup> HbA<sub>1c</sub>-arvo (%) viikolla 24.

<sup>#</sup> HbA<sub>1c</sub>-arvo (%) viikolla 26.

\* Keskiarvo (least squares mean), jossa on otettu huomioon metformiinin käyttö 1. tutkimuskäynnillä (kyllä/ei), insuliinin käyttö 1. tutkimuskäynnillä (sekoiteinsuliini vs. muu insuliini (keskipitkä- tai pitkävaikutteinen)) ja lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub>-arvo. Tehoon ei vaikuttanut merkitsevästi käytetty insuliinityyppi tai se oliko potilaalla metformiinihoito vai ei (p > 0,10).

Vaikuttavalla vertailuaineella (metformiinilla) kontrolloidussa 24 viikon tutkimuksessa sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) (n = 528) tehoa ja turvallisuutta verrattiin metformiiniin (n = 522) potilaissa, joiden veren glukoosipitoisuus ei pysynyt riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla ja liikunnalla ja jotka eivät käyttäneet veren glukoosipitoisuutta pienentäviä lääkkeitä (ilman lääkitystä vähintään 4 kuukautta). Keskimääräinen metformiiniannos oli noin 1900 mg/vrk. HbA<sub>1c</sub>-arvo laski 7,2 %:n lähtöarvosta (keskiarvo) sitagliptiiniryhmässä -0,43 % ja metformiiniryhmässä -0,57 % (per protocol -analyysi). Lääkkeen aiheuttamiksi arvioitujen ruoansulatuskanavan häiritsevien vaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli sitagliptiinia saaneilla potilailla 2,7 % ja metformiinia saaneilla 12,6 %. Hypoglykemian ilmaantuvuus ei poikennut merkitsevästi toisistaan eri hoitoryhmissä (sitagliptiini 1,3 %, metformiini 1,9 %). Potilaiden paino laski lähtötasosta molemmissa ryhmissä (sitagliptiini -0,6 kg, metformiini -1,9 kg).

Yhdessä tutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa annettua 100 mg:n sitagliptiiniannoksen tai glipitsidin (sulfonyyliurean) tehoa ja turvallisuutta, kun niitä annettiin metformiinia ainoastaan saaville potilaille, joiden glukoositasapaino ei ollut riittävän hyvin hallinnassa. Tässä tutkimuksessa sitagliptiini oli yhtä tehokas kuin glipitsidi HbA<sub>1c</sub>-arvon pienentämisessä. Vertailuryhmässä käytetty keskimääräinen glipitsidiannos oli 10 mg/vrk, ja noin 40 % potilaista tarvitsi glipitsidiannoksen ≤ 5 mg/vrk koko tutkimuksen ajan. Niiden potilaiden määrä, jotka keskeyttivät hoidon riittämättömän tehon vuoksi, oli kuitenkin suurempi sitagliptiini- kuin glipitsidiryhmässä. Sitagliptiinia saaneilla potilailla todettiin merkittävä keskimääräinen painonlasku lähtötasoon verrattuna (-1,5 kg), kun taas glipitsidiä saaneiden potilaiden paino nousi merkittävästi (+1,1 kg). Tässä tutkimuksessa sitagliptiinihoito paransi ja glipitsidihoito heikensi proinsuliini-insuliini-suhdetta, joka kuvaa insuliinin synteessin ja vapautumisen tehokkuutta. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli sitagliptiiniryhmässä (4,9 %) merkittävästi pienempi kuin glipitsidiryhmässä (32,0 %).

24 viikon pituiseen plasebokontrolloituun tutkimukseen osallistui 660 potilasta. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) insuliinia säästävää tehoa ja turvallisuutta, kun se lisättiin glargiini-insuliiniin yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä (vähintään 1 500 mg) insuliinihoidon tehostamisen aikana. Lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub> oli 8,74 % ja lähtötilanteen insuliiniannos oli 37 IU/vrk. Potilaita kehoitettiin titraamaan glargiini-insuliinin annos sormenpäästä otettavan paastoglukoosiarvon mukaan. Viikolla 24 insuliinin vuorokausiannos oli

suurentunut 19 IU/vrk potilailla, jotka saivat sitagliptiinia, ja 24 IU/vrk potilailla, jotka saivat plaseboa. HbA<sub>1c</sub>-arvo pieneni sitagliptiinia ja insuliinia (yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä) saaneilla potilailla -1,31 % verrattuna -0,87 %:iin potilailla, jotka saivat plaseboa ja insuliinia (yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä), ja ero oli -0,45 % [95 % CI: -0,60, -0,29]. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli 25,2 % potilailla, jotka saivat sitagliptiinia ja insuliinia (yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä), ja 36,8 % potilailla, jotka saivat plaseboa ja insuliinia (yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä). Ero johtui pääasiassa sellaisten potilaiden suuremmasta osuudesta plaseboryhmässä, joilla oli vähintään 3 hypoglykemiaepisodia (9,4 vs 19,1 %). Vakavien hypoglykemioiden ilmaantuvuudessa ei ollut eroa.

Sitagliptiinia, 25 mg tai 50 mg kerran vuorokaudessa, verrattiin glipitsidiin, 2,5–20 mg/vrk, kohtalaista ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Tutkimuksessa oli mukana 423 potilasta, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min). HbA<sub>1c</sub>-arvon lasku lähtötasoon verrattuna (keskiarvo) oli 54 viikon kuluttua sitagliptiiniryhmässä -0,76 % ja glipitsidiryhmässä -0,64 % (per protokolla -analyysi). Tässä tutkimuksessa kerran vuorokaudessa annettujen sitagliptiiniannosten 25 mg ja 50 mg teho ja turvallisuus olivat yleisesti samalla tasolla kuin muissa monoterapiatutkimuksissa oli havaittu potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli sitagliptiiniryhmässä (6,2 %) merkittävästi pienempi kuin glipitsidiryhmässä (17,0 %). Ryhmien välillä oli merkitsevä ero myös potilaiden painon muutoksessa lähtötasoon verrattuna (sitagliptiini -0,6 kg, glipitsidi +1,2 kg).

Toisessa tutkimuksessa sitagliptiiniä (25 mg kerran vuorokaudessa) verrattiin glipitsidiin (2,5–20 mg/vrk) 129:n dialyysihoitoa tarvitsevan ESRD-potilaan hoidossa. HbA<sub>1c</sub>-arvon lasku lähtötasoon verrattuna (keskiarvo) oli 54 viikon kuluttua sitagliptiiniryhmässä -0,72 % ja glipitsidiryhmässä -0,87 %. Tässä tutkimuksessa kerran vuorokaudessa annetun 25 mg:n sitagliptiiniannoksen teho ja turvallisuus olivat yleisesti samalla tasolla kuin muissa monoterapiatutkimuksissa oli havaittu potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Hypoglykemian ilmaantuvuudessa ei ollut merkitsevää eroa hoitoryhmien välillä (sitagliptiini 6,3 %, glipitsidi 10,8 %).

Tutkimuksessa, johon osallistuneilla 91 potilaalla oli sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min), 25 mg:n tai 50 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa annetun sitagliptiinin turvallisuus ja siedettävyyys vastasivat yleisesti lumevalmisteen turvallisuutta ja siedettävyyttä. Lisäksi 12 viikon kuluttua HbA<sub>1c</sub>-arvon lasku (keskiarvo) (sitagliptiini -0,59 %, lume -0,18 %) ja plasman glukoosin paastoarvon lasku (keskiarvo) (sitagliptiini -1,42 mmol/l, lume -0,17 mmol/l) olivat yleisesti samalla tasolla kuin muissa monoterapiatutkimuksissa oli havaittu potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali (ks. kohta 5.2).

TECOS oli satunnaistettu tutkimus, jonka lähtöryhmien mukaisessa (ITT) potilasjoukossa oli mukana 14 671 potilasta, joiden HbA<sub>1c</sub>-arvo oli  $\geq 6,5$  - 8,0 % ja joilla oli todettu kardiovaskulaarisairaus. Potilaat saivat sitagliptiinia (7332) 100 mg/vrk (tai 50 mg/vrk, jos lähtötilanteen eGFR-arvo oli  $\geq 30$  - < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai plaseboa (7339) yhdistettynä tavanomaiseen hoitoon, joka tähtäsi paikallisten hoitosuosituksen mukaisiin HbA<sub>1c</sub>:n ja kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden tavoitteisiin. Potilaita, joiden eGFR-arvo oli < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ei otettu mukaan tutkimukseen. Tutkimuksen potilasjoukosta 2004 potilasta oli  $\geq 75$ -vuotiaita ja 3324 potilaalla oli munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Tutkimuksen aikana sitagliptiini- ja plaseboryhmien HbA<sub>1c</sub>-arvojen eron arvioitu keskiarvo (SD) oli 0,29 % (0,01), 95 %:n luottamusväli (CI) (-0,32, -0,27); p < 0,001.

Ensisijainen yhdistetty kardiovaskulaarinen päätetapahtuma oli kardiovaskulaarikuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin, ei-fataalin aivohalvauksen tai epästabiliista angina pectoriksesta johtuneen sairaalahoidon ensimmäinen ilmaantuminen. Toissijaisia kardiovaskulaarisia päätetapahtumia olivat kardiovaskulaarikuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin tai ei-fataalin aivohalvauksen ensimmäinen ilmaantuminen, ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman yksittäisten osioiden ensimmäinen

ilmaantuminen, kaikki kuolemansyyt käsittävä kuolleisuus ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuneet sairaalahoidot.

Tavanomaiseen hoitoon yhdistetty sitagliptiini ei lisännyt tyyppin 2 diabetikoiden merkittävien kardiovaskulaaristen haittatapahtumien riskiä eikä sydämen vajaatoiminnasta johtuneen sairaalahoidon riskiä verrattuna tavanomaiseen hoitoon ilman sitagliptiinia 3 vuoden mediaaniseuranta-ajan jälkeen (taulukko 3).

**Taulukko 3. Yhdistettyjen kardiovaskulaaristen tapahtumien ja tärkeimpien toissijaisten tapahtumien ilmaantuvuudet**

	Sitagliptiini 100 mg		Plasebo		Vaarasuhde (HR) (95 % CI)	p-arvo <sup>†</sup>
	N (%)	Ilmaantuvuus / 100 potilasvuotta*	N (%)	Ilmaantuvuus / 100 potilasvuotta*		
<b>Analyysi lähtöryhmien mukaisesta (ITT) potilasjoukosta</b>						
<b>Potilaiden lukumäärä</b>	7332		7339			
<b>Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma</b> (Kardiovaskulaarikuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivohalvaus tai epästabiiilista angina pectoriksesta johtunut sairaalahoido)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001
<b>Toissijainen yhdistetty päätetapahtuma</b> (Kardiovaskulaarikuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
<b>Toissijainen tapahtuma</b>						
Kardiovaskulaarikuolema	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Kaikki sydäninfarktit (fataalit ja ei-fataalit)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Kaikki aivohalvaukset (fataalit ja ei-fataalit)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Epästabiiilista angina pectoriksesta johtunut sairaalahoido	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Kuolema, kuolemansyystä riippumatta	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Sydämen vajaatoiminnasta johtunut sairaalahoido <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

\* Ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti lasketaan seuraavasti:  $100 \times$  (niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla oli  $\geq 1$  tapahtuma hyväksyttävän altistumisjakson aikana / seuranta-ajan potilasvuosien kokonaismäärä).

<sup>†</sup> Perustuu alueen mukaan ositettuun Coxin malliin. Yhdistetyissä päätetapahtumissa p-arvot vastaavat vertailukelpoisuutta (non-inferiority) osoittavaa testiä, joka pyrkii osoittamaan, että vaarasuhde on alle 1,3. Kaikissa muissa päätetapahtumissa, p-arvot vastaavat vaarasuhteiden eroa osoittavaa testiä.

<sup>‡</sup> Sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon analyysissä otettiin huomioon sydämen vajaatoiminnan esiintyminen lähtötilanteessa.

### Pediatriset potilaat

54 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa arvioitiin sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta tyyppin 2 diabetesta sairastavilla pediatrisilla potilailla (10–17-vuotiailla), jotka eivät olleet käyttäneet veren glukoosipitoisuutta pienentäviä lääkkeitä ainakaan 12 viikkoon (ja joiden HbA<sub>1c</sub>-arvot olivat 6,5–10 %) tai jotka olivat saaneet insuliinia vakaalla

annoksella vähintään 12 viikon ajan (ja joiden HbA<sub>1c</sub>-arvot olivat 7–10 %). Potilaat satunnaistettiin saamaan 20 viikon ajan kerran vuorokaudessa sitagliptiinia 100 mg tai lumevalmistetta.

Lähtötason keskimääräinen HbA<sub>1c</sub>-arvo oli 7,5 %. Sitagliptiinihoito 100 mg:n annoksella ei ollut merkittävästi parantanut HbA<sub>1c</sub>-arvoja 20 viikon kohdalla. HbA<sub>1c</sub>-arvo pieneni sitagliptiinia saaneilla potilailla (N = 95) 0,0 % ja 0,2 % potilailla, jotka saivat lumevalmistetta (N = 95); ero oli -0,2 % (95 % CI: -0,7, 0,3). Ks. kohta 4.2.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Kun sitagliptiinia annettiin terveille tutkittaville 100 mg:n annoksena suun kautta, sitagliptiini imeytyi nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa (T<sub>max</sub>-arvojen mediaani) saavutettiin 1–4 tunnin kuluttua annoksesta, sitagliptiinin keskimääräinen AUC-arvo oli 8,52 µM•h, C<sub>max</sub>-arvo oli 950 nM. Sitagliptiinin absoluuttinen hyötyosuus on noin 87 %. Samanaikaisesti annettu rasvainen ateria ei vaikuttanut sitagliptiinin farmakokinetiikkaan, joten sitagliptiini voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Sitagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni suhteessa annokseen. C<sub>max</sub>- ja C<sub>24h</sub>-arvojen annosvastetta ei pystytty toteamaan (C<sub>max</sub>-arvo suureni enemmän ja C<sub>24h</sub>-arvo vähemmän kuin annosvasteisesti).

### Jakautuminen

Terveille tutkittaville laskimoon annetun 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen sitagliptiinin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 198 litraa. Vain pieni osa sitagliptiinista (38 %) sitoutuu palautuvasti plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa erittymällä muuttumattomana virtsaan ja vain vähäisessä määrin metaboloitumalla. Noin 79 % sitagliptiinista erittyy muuttumattomana virtsaan.

Suun kautta annetun [<sup>14</sup>C]-sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 16 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi sitagliptiinin metaboliitteina. Kuutta metaboliittia havaittiin hyvin pieninä määrinä, eikä niillä ole todennäköisesti osuutta sitagliptiinin DPP-4-entsyymien toimintaa estävään vaikutukseen plasmassa. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että sitagliptiinin vähäisestä metaboloitumisesta vastasi ensisijaisesti CYP3A4-entsyymi ja sen ohella CYP2C8-entsyymi.

*In vitro* -tutkimusten tulokset osoittivat, että sitagliptiini ei ole CYP-isoentsyymien CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eikä 2B6 estäjä, eikä CYP3A4:n ja CYP1A2:n induktori.

### Eliminaatio

Terveille tutkittaville suun kautta annetun [<sup>14</sup>C]-sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 100 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen (13 %) tai virtsaan (87 %) viikon kuluessa annoksesta. Näennäinen terminaalinen puoliintumisaika oli suun kautta annetun 100 mg:n sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 12,4 tuntia. Sitagliptiini kumuloituu vain hyvin vähän käytettäessä toistuvaisannoksia. Munuaispuhdistuma oli noin 350 ml/min.

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa erittymällä munuaisten kautta aktiivisen tubulussekreetion välityksellä. Sitagliptiini on ihmisen orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (hOAT-3:n) substraatti, ja tämä proteiini saattaa osallistua sitagliptiinin eliminoitumiseen munuaisissa. hOAT-3-proteiinin kliinistä merkitystä sitagliptiinin kuljetuksessa ei ole vahvistettu. Sitagliptiini on myös P-glykoproteiinin substraatti, ja myös tämä proteiini saattaa toimia sitagliptiinin eliminoitumisen välittäjänä munuaisissa. Siklosporiini, P-glykoproteiinin estäjä, ei kuitenkaan pienentänyt sitagliptiinin munuaispuhdistumaa. Sitagliptiini ei ole orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2:n (OCT2:n),

orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 1:n (OAT1:n) eikä kuljetusproteiinien PEPT1 tai PEPT2 substraatti. Sitagliptiini ei estänyt OAT3-välitteistä ( $IC_{50} = 160 \mu M$ ) tai P-glykoproteiinivälitteistä (jopa  $250 \mu M$ ) kuljetusta terapeuttisesti merkityksellisinä plasmapitoisuuksina *in vitro*. Kliinisessä tutkimuksessa sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa, mikä viittaa siihen, että sitagliptiini voi olla P-glykoproteiinin heikko estäjä.

### Ominaisuudet eri potilasryhmissä

Sitagliptiinin farmakokinetiikka oli yleisesti samanlainen terveillä tutkittavilla ja tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Sitagliptiinin pienennetyn annoksen (50 mg) farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa kerta-annostutkimuksessa, jossa eriasteista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita verrattiin terveisiin tutkittaviin. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, sekä potilaita, joilla oli hemodialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Lisäksi arvioitiin populaatiofarmakokineettisillä analyyseillä munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia sitagliptiinin farmakokinetiikkaan tyyppin 2 diabetesta ja lievää, kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (ESRD mukaan lukien) sairastavilla potilailla.

Vertailuryhmän terveisiin tutkittaviin nähden sitagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni noin 1,2-kertaiseksi lievää munuaisten vajaatoimintaa ( $GFR \geq 60 - < 90 \text{ ml/min}$ ) ja 1,6-kertaiseksi kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ( $GFR \geq 45 - < 60 \text{ ml/min}$ ) sairastavilla potilailla. Tämän suuruiset erot eivät ole kliinisesti merkityksellisiä, joten tällaisilla potilailla annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Sitagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ( $GFR \geq 30 - < 45 \text{ ml/min}$ ) sairastavilla potilailla noin kaksinkertaiseksi ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ( $GFR < 30 \text{ ml/min}$ ) sairastavilla (hemodialyysihoitoa saavat ESRD-potilaat mukaan lukien) noin nelinkertaiseksi. Sitagliptiini poistui vähäisessä määrin hemodialyysissä (13,5 % poistui 3–4 tuntia kestäneessä hemodialyysissä, joka alkoi 4 tunnin kuluttua annoksesta). Potilaille, joiden GFR on  $< 45 \text{ ml/min}$  suositellaan pienempiä annoksia, jotta plasman sitagliptiinipitoisuus pysyisi samalla tasolla kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali (ks. kohta 4.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Sitagliptiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä eikä kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pughin pistearvo  $\leq 9$ ). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin pistearvo  $> 9$ ) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinisiä kokemuksia. Koska sitagliptiini kuitenkin eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, vaikean maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan sitagliptiinin farmakokinetiikkaan.

#### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella. Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan. Sitagliptiinin pitoisuus plasmassa oli iäkkäillä (65–80-vuotiailla) tutkittavilla noin 19 % suurempi kuin nuoremmilla.

#### *Pediatriset potilaat*

Sitagliptiinin (50 mg:n, 100 mg:n tai 200 mg:n kerta-annosten) farmakokinetiikkaa tutkittiin tyyppin 2 diabetesta sairastavilla pediatriassa potilailla (10–17-vuotiailla). Tässä potilasryhmässä annoksen suhteen korjattu plasman sitagliptiinin AUC-arvo oli noin 18 % pienempi kuin tyyppin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla potilailla 100 mg:n annoksella. Eron ei katsottu olevan kliinisesti merkityksellinen verrattuna aikuisiin potilaisiin, koska farmakokineettisessä/farmakodynaamisessa suhteessa (PK/PD) ei ole eroa 50 mg:n ja 100 mg:n annosten välillä. Sitagliptiinia ei ole tutkittu alle 10-vuotiailla pediatriassa potilailla.



### *Muut potilasryhmät*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen, etnisen taustan eikä painoindeksin (BMI) perusteella. Faasin I tutkimusten farmakokineettisistä tiedoista tehdyn analyysin ja faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella näillä ominaisuuksilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Jyrsijöillä havaittiin munuais- ja maksatoksisuutta systeemisellä altistustasolla, joka oli 58-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon, kun taas vaikutukseton altistustaso oli 19-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Rotilla esiintyi etuhampaan epämuodostumia altistustasolla, joka oli 67-kertainen kliiniseen altistustasoon verrattuna; rotilla tehdyssä 14 viikon tutkimuksessa tämän löydöksen vaikutukseton altistustaso oli 58-kertainen. Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tunneta. Koirilla havaittiin ohimeneviä hoitoon liittyviä fyysisiä muutoksia, joista jotkut viittaavat hermotoksisuuteen, kuten suuhengitystä, syljenerityksen lisääntymistä, valkoisia vaahtomaisia oksennuksia, ataksiaa, vapinaa, aktiivisuustason laskua ja/tai selän köyristymistä altistustasolla, joka oli noin 23-kertainen verrattuna kliiniseen altistustasoon. Lisäksi havaittiin histologisesti hyvin vähäistä tai vähäistä luustolihassten surkastumista käytettäessä annoksia, jotka saivat aikaan systeemisen altistuksen, joka oli noin 23-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Näiden löydösten vaikutukseton altistustaso oli 6-kertainen verrattuna kliiniseen altistustasoon.

Prekliinisissä tutkimuksissa sitagliptiinilla ei ole todettu olevan genotoksisia vaikutuksia. Sitagliptiini ei ollut karsinogeeninen hiirille. Rotilla maksa-adenoomien ja -karsinoomien ilmaantuvuus kasvoi systeemisellä altistustasolla, joka oli 58-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Maksatoksisuuden on osoitettu korreloivan maksakasvainten muodostumiseen rotilla, joten rottien maksakasvainten lisääntyminen johtui todennäköisesti pitkään jatkuneesta maksatoksisuudesta tätä suurta annosta annettaessa. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi (vaikutukseton altistustaso 19-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon) näitä kasvainmuutoksia ei pidetä merkityksellisinä ihmisille.

Kun uros- ja naarasrotille annettiin sitagliptiinia ennen parittelua ja parittelun aikana, ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Pre- ja postnataalisissa kehitystutkimuksissa rotilla sitagliptiini ei aiheuttanut haittavaikutuksia.

Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa havaittiin hoitoon liittyvää vähäistä kylkiluuepämuodostumien (kylkiluiden puuttumisen, hypoplasian ja taipuisuuden) lisääntymistä niiden rottien sikiöillä, joiden systeeminen altistustaso oli yli 29-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Kaniineilla havaittiin emotoksisuutta altistustasolla, joka oli yli 29-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi nämä löydökset eivät viittaa vaaraan ihmisen lisääntymiselle. Sitagliptiini erittyy imettävien rottien maitoon huomattavassa määrin (maito/plasma suhde: 4:1).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

mikrokiteinen selluloosa (E460)  
kalsiumvetyhydrokloridi  
kroskarmelloosinatrium (E468)  
magnesiumstearaatti (E470b)

#### Kalvopäällyste

poly(vinyylialkoholi)

makrogoli 3350  
talkki (E553b)  
titaanidioksidi (E171)  
punainen rautaoksidi (E172)  
keltainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PE/PVDC-alumiiniläpipainopakkaukset. Pakkauksissa on 28, 30, 56, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

### Sitagliptin Accord 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/22/1633/001  
EU/1/22/1633/002  
EU/1/22/1633/003  
EU/1/22/1633/004  
EU/1/22/1633/005

### Sitagliptin Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/22/1633/006  
EU/1/22/1633/007  
EU/1/22/1633/008  
EU/1/22/1633/009  
EU/1/22/1633/010

### Sitagliptin Accord 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/22/1633/011

EU/1/22/1633/012  
EU/1/22/1633/013  
EU/1/22/1633/014  
EU/1/22/1633/015

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sitagliptin Accord 25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
sitagliptin

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää sitagliptiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 25 mg sitagliptiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
98 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1633/001  
EU/1/22/1633/002  
EU/1/22/1633/003  
EU/1/22/1633/004  
EU/1/22/1633/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sitagliptin Accord 25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sitagliptin Accord 25 mg tabletit  
sitagliptin

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Accord

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sitagliptin Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
sitagliptin

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää sitagliptiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 50 mg sitagliptiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
98 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1633/006  
EU/1/22/1633/007  
EU/1/22/1633/008  
EU/1/22/1633/009  
EU/1/22/1633/010

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sitagliptin Accord 50 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sitagliptin Accord 50 mg tabletit  
sitagliptin

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Accord

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sitagliptin Accord 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
sitagliptin

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää sitagliptiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 100 mg sitagliptiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
98 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1633/011  
EU/1/22/1633/012  
EU/1/22/1633/013  
EU/1/22/1633/014  
EU/1/22/1633/015

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Sitagliptin Accord 100 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sitagliptin Accord 100 mg tabletit  
sitagliptin

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Accord

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

**Sitagliptin Accord 25 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Sitagliptin Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Sitagliptin Accord 100 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
sitagliptiini

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Sitagliptin Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sitagliptin Accordia
3. Miten Sitagliptin Accordia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sitagliptin Accordin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Sitagliptin Accord on ja mihin sitä käytetään**

Sitagliptin Accordin vaikuttava aine on sitagliptiini, joka kuuluu DPP-4-estäjiksi (dipeptidyylipeptidaasi 4:n estäjiksi) kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. DPP-4-estäjät alentavat tyypin 2 diabetesta sairastavien aikuisten potilaiden verensokeriarvoja.

Tämä lääke auttaa nostamaan aterianjälkeisiä insuliinipitoisuuksia ja vähentää elimistön tuottaman sokerin määrää.

Lääkäri on määrännyt sinulle tätä lääkettä alentamaan verensokeriasi, joka on liian korkea tyypin 2 diabeteksen vuoksi. Tätä lääkettä voidaan käyttää yksinään tai yhdessä tiettyjen muiden verensokeria alentavien lääkkeiden (insuliinin, metformiinin, sulfonyyliureoiden tai glitasonien) kanssa, joita ehkä jo käytät diabeteksen hoitoon suositellun ruokavalion ja liikuntaohjelman ohella.

Mikä on tyypin 2 diabetes?

Tyypin 2 diabetes on sairaus, jossa elimistö ei tuota riittävästi insuliinia ja jossa elimistön tuottama insuliini ei vaikuta niin hyvin kuin sen pitäisi. Elimistö voi myös tuottaa liian paljon sokeria, jolloin sokeria (glukoosia) kertyy vereen. Tämä voi johtaa vakaviin sairauksiin, kuten sydän- tai munuaissairauksiin, sokeuteen tai amputaatioon.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sitagliptin Accordia**

**Älä ota Sitagliptin Accordia**

- jos olet allerginen sitagliptiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Sitagliptin Accordia saaneilla potilailla on raportoitu esiintyneen haimatulehdusta (pankreatiittia) (ks. kohta 4).

Jos huomaat rakkuloita iholla, ne voivat olla merkki sairaudesta, jota kutsutaan rakkulaiseksi pemfigoidiksi. Lääkäri voi pyytää sinua lopettamaan Sitagliptin Accordin käytön.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on tai on ollut

- haimasairaus (esim. haimatulehdus)
- sappikiviä, alkoholiriippuvuutta tai hyvin korkeat veren triglyseridiarvot (eräs rasvan muoto). Nämä tilat voivat lisätä haimatulehduksen mahdollisuutta (ks. kohta 4).
- tyypin 1 diabetes
- diabeettinen ketoasidoosi (diabeteksen komplikaatio, johon liittyy korkea verensokeri, nopea painon lasku, pahoinvointi tai oksentelu)
- aiempi tai nykyinen munuaissairaus
- Sitagliptin Accordin aiheuttama allerginen reaktio (ks. kohta 4).

Tämä lääke ei todennäköisesti aiheuta alhaista verensokeria, koska se ei tehoa silloin kun verensokeri on alhainen. Jos tätä lääkettä kuitenkin käytetään sulfonyyliurea- tai insuliinin kanssa samanaikaisesti, alhaista verensokeria (hypoglykemiaa) saattaa esiintyä. Lääkäri voi pienentää sulfonyyliurea- tai insuliiniannostasi.

### **Lapset ja nuoret**

Alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten ei pidä käyttää tätä lääkettä. Se ei ole tehokas 10–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Tämän lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta alle 10-vuotiailla lapsilla ei ole tietoa.

### **Muut lääkevalmisteet ja Sitagliptin Accord**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille etenkin, jos käytät digoksiinia (lääke, jota käytetään sydämen rytmihäiriöiden ja muiden sydänongelmien hoitoon). Veren digoksiinipitoisuutta saatetaan joutua tarkistamaan, jos Sitagliptin Accordia käytetään samanaikaisesti.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä ota tätä lääkettä raskauden aikana.

Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke äidinmaitoon. Älä ota tätä lääkettä jos imetät tai aiot imettää.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. On kuitenkin raportoitu heitehuimausta ja uneliaisuutta, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Tämän lääkkeen käyttäminen yhdessä sulfonyyliureoiden tai insuliinin kanssa voi aiheuttaa hypoglykemiaa, joka voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn tai työskentelyyn epävakaa alustalla.

### **Sitagliptin Accord sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Sitagliptin Accordia otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavanomainen suositeltu annos on

- yksi 100 mg:n kalvopäällysteinen tabletti
- kerran vuorokaudessa
- suun kautta.

Jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä, lääkäri saattaa määrätä sinulle pienempiä annoksia (kuten 25 mg tai 50 mg).

Voit ottaa tämän lääkkeen aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Lääkäri saattaa määrätä sinulle tätä lääkettä yksinään tai yhdessä tiettyjen muiden verensokeria alentavien lääkkeiden kanssa.

Ruokavalio ja liikunta voivat auttaa elimistöäsi käyttämään verensokeria tehokkaammin. On tärkeää, että samalla kun käytät Sitagliptin Accordia, noudatat lääkärin suosittelemaa ruokavaliota sekä harrastat liikuntaa.

### **Jos otat enemmän Sitagliptin Accordia kuin sinun pitäisi**

Jos otat tätä lääkettä enemmän kuin sinulle on määrätty, ota heti yhteys lääkäriin.

### **Jos unohdat ottaa Sitagliptin Accordia**

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti muistaessasi. Jos huomaat unohtaneesi ottaa annoksen vasta kun on aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin ja palaa takaisin normaaliin aikatauluun. Älä ota kaksinkertaista annosta tätä lääkettä.

### **Jos lopetat Sitagliptin Accordin otton**

Jatka tämän lääkkeen ottamista niin kauan kuin lääkäri on määrännyt, jotta verensokeriarvosii pysyvät hallinnassa. Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

LOPETA Sitagliptin Accordin käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- voimakas ja jatkuva vatsakipu (mahan alueella), joka saattaa ulottua selkään ja johon voi liittyä pahoinvointia ja oksentelua, koska nämä voivat olla haimatulehduksen (pankreatiitin) oireita.

Jos saat vakavan allergisen reaktion (esiintymistiheys on tuntematon), johon voi kuulua ihottuma, nokkosihottuma, ihorakkuloita/ihon kuoriutumista sekä kasvojen, huulten, kielen ja nielun turvotus, jotka voivat aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia, lopeta tämän lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin. Lääkäri voi määrätä sinulle lääkkeen allergisen reaktion hoitoon sekä vaihtoehdoisen diabeteslääkkeen.

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia, kun sitagliptiini on lisätty metformiinihoitoon:

Yleinen (enintään yhdellä potilaalla 10:stä): alhainen verensokeri, pahoinvointi, ilmavaivat, oksentelu  
Melko harvinainen (enintään yhdellä potilaalla 100:sta): vatsakipu, ripuli, ummetus, uneliaisuus.

Joillakin potilailla on esiintynyt erityyppistä epämiellyttävää tunnetta vatsassa, kun he ovat aloittaneet sitagliptiinin käytön yhdessä metformiinin kanssa (esiintymistiheys on yleinen).

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia, kun sitagliptiinia on käytetty yhdessä sulfonyyliurean ja metformiinin kanssa:

Hyvin yleinen (yli yhdellä potilaalla 10:stä): alhainen verensokeri

Yleinen: ummetus

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia sitagliptiinin ja pioglitatsonin käytön aikana:

Yleinen: ilmavaivat, käsien tai jalkojen turvotus

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia, kun sitagliptiinia on käytetty yhdessä pioglitatsonin ja metformiinin kanssa:

Yleinen: käsien tai jalkojen turvotus

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia, kun sitagliptiinia on käytetty yhdessä insuliinin kanssa (metformiiniin yhdistettynä tai ilman sitä):

Yleinen: nuhakuume

Melko harvinainen: suun kuivuminen

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa pelkästään sitagliptiinia käytettäessä tai tämän lääkkeen markkinoille tulemisen jälkeen, kun sitagliptiinia on käytetty yksin ja/tai yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa:

Yleinen: alhainen verensokeri, päänsärky, ylähengitystieinfektio, tukkoinen tai vuotava nenä ja kurkkukipu, nivelrikko, käsivarsien ja säärtien kipu

Melko harvinainen: heitehuimaus, ummetus, kutina

Harvinainen: verihutaleiden vähentynyt määrä

Esiintymistiheys tuntematon: munuaisongelmat, jotka joissain tapauksissa vaativat

keinomunuaishoitoa, oksentelu, nivelsärky, lihassärky, selkäsärky, interstitiaalinen keuhkosairaus, rakkulainen pemfigoidi (eräänlainen rakkulamuodostuma iholla)

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Sitagliptin Accordin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim. tai EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Sitagliptin Accord sisältää**

- Vaikuttava aine on sitagliptiini:

*Sitagliptin Accord 25 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää sitagliptiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 25 mg:aa sitagliptiinia.

*Sitagliptin Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää sitagliptiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 50 mg:aa sitagliptiinia.

*Sitagliptin Accord 100 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää sitagliptiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 100 mg:aa sitagliptiinia.

- Muut aineet ovat: Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa (E460), kalsiumvetyhydrokloridi, kroskarmelloosinatrium (E468) ja magnesiumstearaatti (E470b). Kalvopäällyste: poly(vinyylialkoholi), makrogoli 3350, talkki (E553b), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172) ja keltainen rautaoksidi (E172).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

*Sitagliptin Accord 25 mg kalvopäällysteiset tabletit:* Vaaleanpunainen, pyöreä, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”S3” eikä toisella puolella mitään merkintää. Halkaisija: 6–6,40 mm.

*Sitagliptin Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit:* Vaaleanbeigen värinen, pyöreä, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”S4” eikä toisella puolella mitään merkintää. Halkaisija: 8–8,40 mm.

*Sitagliptin Accord 100 mg kalvopäällysteiset tabletit:* Beigen värinen, pyöreä, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”S7” eikä toisella puolella mitään merkintää. Halkaisija: 10–10,40 mm.

PVC/PE/PVDC-alumiiniläpipainopakkaukset. Pakkauksissa on 28, 30, 56, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

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

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

### **Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.