**BILAGA I**

**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter
Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter

En tablett innehåller sitagliptinfumarat motsvarande 50 mg sitagliptin och 850 mg metforminhydroklorid.

*Hjälpämne med känd effekt*
En filmdragerad tablett innehåller 6,9 mg hydrogenerad ricinolja.

Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

En tablett innehåller sitagliptinfumarat motsvarande 50 mg sitagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

*Hjälpämne med känd effekt*
En filmdragerad tablett innehåller 8,0 mg hydrogenerad ricinolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Rosa, kapselformad filmdragerad tablett, dimensioner ca 20 mm x 10 mm x 6 mm, märkt "SC1" på ena sidan.

Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

Brun till rödbrun, kapselformad, filmdragerad tablett, dimensioner ca 22 mm x 11 mm x 7 mm, märkt "SC7" på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

För vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2:

Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN är indicerat som ett tillägg till kost och motion för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin i monoterapi eller patienter som redan behandlas med en kombination av sitagliptin och metformin i separata tabletter.

Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN är indicerat i kombination med en sulfonureid (dvs trippel kombinationsterapi) som ett tillägg till kost och motion hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin och en sulfonureid.

Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN är indicerat som en trippel kombinationsterapi med en PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)-agonist (dvs en tiazolidindion) som ett tillägg till kost och motion hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin och en PPARγ-agonist.

Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN är också indicerat som tilläggsbehandling till insulin (dvs trippel kombinationsterapi) för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter där kost och motion tillsammans med stabil dos av insulin och metformin inte ger tillfredsställande glykemisk kontroll.

## 4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen vid antihyperglykemisk behandling med sitagliptin/metforminhydroklorid ska vara individuell och baseras på patientens behandlingsregim i dagsläget, effekt och tolerabilitet och ska inte överstiga maximal rekommenderad daglig dos på 100 mg sitagliptin.

*Vuxna med normal njurfunktion (GFR ≥ 90 ml/min)*
*Patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin i monoterapi*

Hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med metformin i monoterapi ska en vanlig startdos ge en sitagliptindos motsvarande 50 mg två gånger dagligen (totalt 100 mg dagligen) plus den dos av metformin som redan tas.

*Patienter som byter från samtidig behandling med sitagliptin och metformin i separata tabletter*

Hos patienter som byter från samtidig behandling med sitagliptin och metformin i separata tabletter ska den inledande dosen av sitagliptin/metforminhydroklorid motsvara den som redan tas med sitagliptin och metformin i separata tabletter.

*Patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots kombinationsterapi med maximal tolererbar dos av metformin och en sulfonureid*

En dos ska ge en sitagliptindos motsvarande 50 mg två gånger dagligen (totalt 100 mg dagligen) och motsvarande metformindos som redan tas. När sitagliptin/metforminhydroklorid tas i kombination med en sulfonureid kan en lägre dos av sulfonureiden övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

*Patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots kombinationsterapi med maximal tolererbar dos av metformin och en PPARγ-agonist*

En dos ska ge en sitagliptindos motsvarande 50 mg två gånger dagligen (totalt 100 mg dagligen) och motsvarande metformindos som redan tas.

*Patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots kombinationsterapi med insulin och maximal tolererbar dos av metformin*

En dos ska ge en sitagliptindos motsvarande 50 mg två gånger dagligen (totalt 100 mg dagligen) och motsvarande metformindos som redan tas. När sitagliptin/metforminhydroklorid tas i kombination med insulin kan en lägre dos av insulinet krävas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

För de olika metformindoserna finns Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN tillgängligt i styrkorna 50 mg sitagliptin och 850 mg respektive 1 000 mg metforminhydroklorid.

Alla patienter ska fortsätta med sin rekommenderade kost med en lämplig fördelning av kolhydratintag under dagen.

Särskilda patientgrupper

*Nedsatt njurfunktion*
Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet [GFR] ≥60 ml/min). GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst en gång årligen därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t ex var tredje till var sjätte månad.

Den maximala dygnsdosen av metformin ska helst delas upp i 2–3 dagliga doser. Faktorer som kan öka risken för laktatacidos (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart med metformin hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Om ingen lämplig styrka av sitagliptin/metforminhydroklorid finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

**Tabell 1: Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion**

| **GFR ml/min** | **Metformin** | **Sitagliptin** |
|---|---|---|
| *60–89* | *Den maximala dygnsdosen är 3 000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.* | *Den maximala dygnsdosen är 100 mg.* |
| *45–59* | *Den maximala dygnsdosen är 2 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.* | *Den maximala dygnsdosen är 100 mg.* |
| *30–44* | *Den maximala dygnsdosen är 1 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.* | *Den maximala dygnsdosen är 50 mg.* |
| *< 30* | *Metformin är kontraindicerat.* | *Den maximala dygnsdosen är 25 mg.* |

*Nedsatt leverfunktion*
Sitagliptin/metforminhydroklorid ska inte ges till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

*Äldre*
Eftersom metformin och sitagliptin utsöndras via njurarna, bör sitagliptin/metforminhydroklorid användas med försiktighet vid stigande ålder. Regelbundna kontroller av njurfunktionen är nödvändig för att förhindra metformin-associerad laktatacidos, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.3 och 4.4).

*Pediatrisk population*
Sitagliptin/metforminhydroklorid bör inte användas av barn och ungdomar mellan 10 och 17 år pga otillräcklig effekt. Tillgänglig data anges i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2. Sitagliptin/metforminhydroklorid har inte studerats hos pediatriska patienter under 10 år.

Administreringssätt

Oral användning

Sitagliptin/metforminhydroklorid ska ges två gånger dagligen i samband med måltid för att minska de gastrointestinala biverkningar som förknippas med metformin.

## 4.3 Kontraindikationer

Sitagliptin/metforminhydroklorid är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4 och 4.8)
- alla typer av akut metabolisk acidos (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidos)
- diabetespre-koma
- svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4)
- akuta tillstånd som eventuellt kan påverka njurfunktionen såsom:
  - dehydrering
  - svår infektion
  - chock
  - intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel (se avsnitt 4.4)
- akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi såsom:
  - hjärtsvikt eller svikt i andningsorganen
  - nyligen genomgången hjärtinfarkt
  - chock
- nedsatt leverfunktion
- akut alkoholförgiftning, alkoholism
- amning.

## 4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Sitagliptin/metforminhydroklorid ska inte användas hos patienter med typ 1-diabetes och ska inte användas för behandling av diabetesketoacidos.

Akut pankreatit

Användning av DPP-4-hämmare har förknippats med en risk att utveckla akut pankreatit. Patienter bör informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår buksmärta. Resolution av pankreatit har observerats efter utsättande av sitagliptin (med eller utan understödjande behandling), men mycket sällsynta fall av nekrotiserande eller hemorragisk pankreatit och/eller dödsfall har rapporterats. Om man misstänker pankreatit ska behandling med sitagliptin/metforminhydroklorid och andra potentiellt misstänkta läkemedel sättas ut. Om akut pankreatit bekräftas bör sitagliptin/metforminhydroklorid inte återinsättas. Försiktighet bör iakttas hos patienter med anamnes på pankreatit.

Laktatacidos

Laktatacidos, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidos.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t ex blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidos (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta

symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet (< 7,35), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

Njurfunktion

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter, se avsnitt 4.2. Sitagliptin/metforminhydroklorin är kontraindicerat för patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

Hypoglykemi

Patienter som behandlas med sitagliptin/metforminhydroklorid i kombination med en sulfonureid eller med insulin kan löpa risk för hypoglykemi. En sänkning av sulfonureid- eller insulindosen kan därför bli nödvändig.

Överkänslighetsreaktioner

Efter godkännandet har fall av allvarliga överkänslighetsreaktioner rapporterats hos patienter som behandlats med sitagliptin. Dessa reaktioner innefattar anafylaxi, angioödem och exfoliativa hudtillstånd inklusive Stevens-Johnsons syndrom. Dessa reaktioner debuterade inom de 3 första månaderna efter påbörjad behandling med sitagliptin, varav vissa fall efter den första dosen. Om en överkänslighetsreaktion misstänks ska behandlingen med sitagliptin/metforminhydroklorid avslutas, andra potentiella orsaker till händelsen bör utvärderas och alternativ diabetesbehandling bör påbörjas (se avsnitt 4.8).

Bullös pemfigoid

Fall av bullös pemfigoid har rapporterats efter godkännandet hos patienter som tar DPP-4-hämmare, inklusive sitagliptin. Vid misstanke om bullös pemfigoid bör behandlingen med sitagliptin/metforminhydroklorid avbrytas.

Kirurgiska ingrepp

Sitagliptin/metforminhydroklorid måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

Administrering av joderat kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Sitagliptin/metforminhydroklorid ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.3 och 4.5.

Förändring av klinisk status hos patienter med tidigare kontrollerad typ 2-diabetes

En patient med tidigare välkontrollerad typ 2-diabetes under behandling med sitagliptin/metforminhydroklorid och som utvecklar avvikande laboratorievärden eller klinisk sjukdom (speciellt vag eller odefinierad sjukdom) bör omedelbart utvärderas för tecken på ketoacidos eller laktatacidos. Utvärderingen bör innefatta serumelektrolyter och ketoner, blodglukos och, om indikerat, blod pH, laktat, pyruvat och metforminnivåer. Om acidos i någon form uppstår ska behandlingen omedelbart sättas ut och andra lämpliga åtgärder vidtagas.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller hydrogenerad ricinolja som kan ge magbesvär och diarré.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av multipla doser sitagliptin (50 mg två gånger dagligen) och metformin (1 000 mg två gånger dagligen) påverkade inte väsentligt farmakokinetiken för sitagliptin eller metformin hos patienter med typ 2-diabetes.

Farmakokinetiska interaktionsstudier med sitagliptin/metforminhydroklorid har inte utförts. Studier på de enskilda aktiva substanserna sitagliptin och metformin har dock utförts.

Samtidig användning rekommenderas inte

*Alkohol*
Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

*Joderade kontrastmedel*
Sitagliptin/metforminhydroklorid ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.3 och 4.4.

Kombinationer som kräver försiktighet vid användning

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen vilket kan öka risken för laktatacidos, t ex NSAID-, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

Samtidig användning av läkemedel som interagerar med vanliga njurtubulära transportsystem involverade i njurutsöndringen av metformin (t ex organic cationic transporter-2 [OCT2] / multidrug and toxin extrusion transporter [MATE] hämmare som ranolazin, vandetanib, dolutegravir och cimetidin) kan öka systemisk exponering av metformin och kan öka risken för laktatacidos. Överväg nytta och risker med samtidig användning. Noggrann övervakning av glykemisk kontroll, dosjusteringar inom rekommenderade doseringar och ändringar i diabetesbehandlingen ska övervägas när sådana läkemedel används samtidigt.

Glukokortikoider (givet systemiskt eller som lokal administrering), beta-2-agonister och diuretika har en viss hyperglykemisk aktivitet. Patienten bör informeras och blodglukosvärdet kontrolleras oftare, särskilt i början av behandlingen med denna typ av läkemedel. Om nödvändigt kan dosen av det antihyperglykemiska läkemedlet behöva justeras vid samtidig behandling med andra läkemedel och vid utsättandet.

ACE-hämmare kan minska blodglukosnivåerna. Om nödvändigt bör dosen av det antihyperglykemiska läkemedlet justeras vid samtidig behandling med det andra läkemedlet och vid utsättandet.

Påverkan av andra läkemedel på sitagliptin

*In vitro* och kliniska data som redovisas nedan tyder på att risken för kliniskt betydelsefulla interaktioner vid samtidigt givna läkemedel är låg.

*In vitro* studier indikerade att det enzym som huvudsakligen svarar för sitagliptins begränsade metabolism är CYP3A4, med hjälp av CYP2C8. Hos patienter med normal njurfunktion har metabolismen, även den via CYP3A4, endast ringa betydelse för clearance av sitagliptin. Metabolism kan spela en mer väsentlig roll för elimineringen av sitagliptin vid kraftigt nedsatt njurfunktion eller kronisk njursjukdom (ESRD, end-stage renal disease). Av denna anledning är det möjligt att potenta CYP3A4-hämmare (som ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromycin) kan påverka

farmakokinetiken för sitagliptin hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller kronisk njursjukdom (ESRD). Effekterna av potenta CYP3A4-hämmare vid kraftigt nedsatt njurfunktion har inte utvärderats i någon klinisk studie.

*In vitro* transportörstudier visade att sitagliptin är ett substrat för p-glykoprotein och OAT3 (organic anion transporter-3). OAT3-medierad transport av sitagliptin hämmades *in vitro* av probenecid, dock bedöms risken för kliniskt betydelsefulla interaktioner som liten. Samtidig administrering av OAT3-hämmare har inte utvärderats *in vivo.*

*Ciklosporin:* En studie genomfördes för att utvärdera effekten av ciklosporin, en potent hämmare av p-glykoprotein, på sitagliptins farmakokinetik. Samtidig administrering av en peroral engångsdos sitagliptin 100 mg och en peroral engångsdos ciklosporin 600 mg ökade AUC och $C_{max}$ för sitagliptin med cirka 29% respektive 68%. Dessa förändringar av sitagliptins farmakokinetik bedömdes inte vara kliniskt betydelsefulla. Njurclearance för sitagliptin påverkades inte väsentligt. Kliniskt betydelsefulla interaktioner med andra hämmare av p-glykoprotein förväntas därför inte.

Effekten av sitagliptin på andra läkemedel

*Digoxin:* Sitagliptin hade en liten effekt på plasmakoncentrationer av digoxin. Efter administrering av 0,25 mg digoxin tillsammans med 100 mg sitagliptin dagligen under 10 dagar, ökade AUC i plasma för digoxin med i medeltal 11% och $C_{max}$ i plasma med i medeltal 18%. Ingen dosjustering rekommenderas för digoxin. Patienter med risk för digoxintoxicitet bör dock följas noga när sitagliptin och digoxin ges samtidigt.

*In vitro* data indikerar att sitagliptin varken hämmar eller inducerar CYP450-isoenzymer. I kliniska studier påverkade inte sitagliptin väsentligt farmakokinetiken för metformin, glibenklamid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller perorala antikonceptionsmedel. Sitagliptin visade därmed *in vivo* ringa benägenhet att interagera med CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-substrat och organiska katjontransportörer (OCT). Sitagliptin kan vara en svag p-glykoprotein-hämmare *in vivo*.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med sitagliptin saknas. Djurstudier av sitagliptin har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3).

Begränsade data tyder på att användning av metformin hos gravida kvinnor inte är förenad med en ökad risk för kongenitala malformationer. Djurstudier med metformin har inte visat några skadliga effekter med avseende på graviditet, embryogen eller fetal utveckling, födande eller postnatal utveckling (se även avsnitt 5.3).

Sitagliptin/metforminhydroklorid ska inte användas under graviditet. Om en patient planerar att bli gravid eller om graviditet upptäcks, ska behandlingen sättas ut och insulinbehandling inledas så snart som möjligt.

Amning

Inga studier på digivande djur har utförts med de kombinerade aktiva substanserna i detta läkemedel. I studier utförda på de enskilda aktiva substanserna, utsöndras både sitagliptin och metformin i bröstmjölk hos råtta. Metformin utsöndras i små mängder i bröstmjölk hos människa. Det är okänt huruvida sitagliptin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Sitagliptin/metforminhydroklorid ska därför inte användas av kvinnor som ammar (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Data från djur tyder inte på att sitagliptinbehandling har effekt på fertilitet hos män och kvinnor. Data för människor saknas.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sitagliptin/metforminhydroklorid har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid bilkörning eller användning av maskiner bör det dock tas i beaktande att yrsel och somnolens har rapporterats med sitagliptin.

Patienter bör vara medvetna om risken för hypoglykemi när sitagliptin/metforminhydroklorid tas tillsammans med en sulfonureid eller insulin.

## 4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Inga terapeutiska kliniska studier har utförts med sitagliptin/metforminhydroklorid.
Sitagliptin/metforminhydroklorid har emellertid visat bioekvivalens med samtidigt administrerat sitagliptin och metformin (se avsnitt 5.2).
Allvarliga biverkningar inklusive pankreatit och överkänslighetsreaktioner har rapporterats.
Hypoglykemi har rapporterats vid kombination med sulfonureid (13,8%) och insulin (10,9%).

Tabell med biverkningar

*Sitagliptin och metformin*
Biverkningar anges nedan enligt MedDRA organklass och absolut frekvens (tabell 2).
Frekvensen definieras enligt följande: mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000) och mycket sällsynta (<1/10 000) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 2: Biverkningsfrekvens som rapporterats från placebokontrollerade kliniska studier med sitagliptin och metformin enbart, och vid uppföljning efter godkännandet**

| **Biverkning** | **Biverkningsfrekvens** |
|---|---|
| | |
| **Blodet och lymfsystemet** | |
| trombocytopeni | Sällsynta |
| | |
| **Immunsystemet** | |
| överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaxi[*,†] | Ingen känd frekvens |
| | |
| **Metabolism och nutrition** | |
| hypoglykemi[†] | Vanliga |
| | |
| **Centrala och perifera nervsystemet** | |
| somnolens | Mindre vanliga |
| | |
| **Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum** | |
| interstitiell lungsjukdom[*] | Ingen känd frekvens |
| | |
| **Magtarmkanalen** | |
| diarré | Mindre vanliga |
| illamående | Vanliga |
| flatulens | Vanliga |

| Biverkning | Biverkningsfrekvens |
|---|---|
| förstoppning | Mindre vanliga |
| övre buksmärta | Mindre vanliga |
| kräkningar | Vanliga |
| akut pankreatit[*,†,‡] | Ingen känd frekvens |
| fatal och icke-fatal hemorragisk och nekrotiserande pankreatit[*,†] | Ingen känd frekvens |
| | |
| **Hud och subkutan vävnad** | |
| klåda[*] | Mindre vanliga |
| angioödem[*,†] | Ingen känd frekvens |
| utslag[*,†] | Ingen känd frekvens |
| urtikaria[*,†] | Ingen känd frekvens |
| kutan vaskulit[*,†] | Ingen känd frekvens |
| exfoliativa hudtillstånd inkluderande Stevens-Johnsons syndrom[*,†] | Ingen känd frekvens |
| bullös pemfigoid[*] | Ingen känd frekvens |
| | |
| **Muskuloskeletala systemet och bindväv** | |
| artralgi[*] | Ingen känd frekvens |
| myalgi[*] | Ingen känd frekvens |
| smärta i extremiteter[*] | Ingen känd frekvens |
| ryggsmärta[*] | Ingen känd frekvens |
| artropati[*] | Ingen känd frekvens |
| | |
| **Njurar och urinvägar** | |
| nedsatt njurfunktion[*] | Ingen känd frekvens |
| akut njursvikt[*] | Ingen känd frekvens |

[*]Biverkningar rapporterade efter marknadsföring.
[†]**Se avsnitt 4.4.**
[‡]Se nedan *TECOS kardiovaskulär säkerhetsstudie*

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vissa biverkningar observerades mer frekvent i studier av kombinationsbehandling med sitagliptin och metformin tillsammans med andra antidiabetesläkemedel än i studier med sitagliptin och metformin enbart. Dessa inkluderade hypoglykemi (frekvens mycket vanliga med sulfonureid eller insulin), förstoppning (vanliga med sulfonureid), perifert ödem (vanliga med pioglitazon), och huvudvärk och muntorrhet (mindre vanliga med insulin).

*Sitagliptin*
I monoterapistudier där sitagliptin 100 mg en gång dagligen jämfördes med placebo, rapporterades följande biverkningar: huvudvärk, hypoglykemi, förstoppning och yrsel.

Hos dessa patienter förekom biverkningar, oavsett om ett samband med läkemedelsbehandling förelåg eller ej, hos minst 5% och innefattade övre luftvägsinfektion och nasofaryngit. Artros och smärta i armar eller ben rapporterades med frekvensen mindre vanliga (>0,5% högre hos patienter som behandlades med sitagliptin än den i kontrollgruppen).

*Metformin*
Gastrointestinala symtom rapporterades som mycket vanliga i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning av metformin. Gastrointestinala symtom som illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och aptitförlust är vanligt förekommande i början av behandlingen och är i de flesta fall spontant övergående. Ytterligare biverkningar som förknippas med metformin inkluderar metallsmak (vanliga); laktatacidos, leverfunktionsstörningar, hepatit, urtikaria, erytem och klåda (mycket sällsynta). Långtidsbehandling med metformin har associerats med en minskad absorption av vitamin $B_{12}$ vilket i

mycket sällsynta fall kan resultera i en kliniskt signifikant vitamin $B_{12}$-brist (t ex megaloblastisk anemi). Frekvensområdena baseras på tillgänglig information från den europeiska produktresumén för metformin.

Pediatrisk population

I kliniska studier med sitagliptin/metforminhydroklorid hos pediatriska patienter mellan 10 och 17 år med typ 2-diabetes mellitus, var biverkningsprofilen generellt jämförbar med den som observerades hos vuxna. Hos pediatriska patienter med eller utan underliggande insulinbehandling associerades sitagliptin med en ökad risk för hypoglykemi.

*TECOS kardiovaskulär säkerhetsstudie*
Studien ”Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin” (TECOS) inkluderade 7 332 patienter behandlade med sitagliptin 100 mg dagligen (eller 50 mg dagligen om utgångsvärdet för eGFR var ≥30 och <50 ml/min/1,73 $m^2$) samt 7 339 patienter behandlade med placebo i intention-to-treat-populationen. Båda behandlingarna var tillagda till sedvanlig behandling för att uppnå regionala målnivåer för $HbA_{1c}$ och kardiovaskulära riskfaktorer. Den totala incidensen av allvarliga biverkningar hos patienter som fick sitagliptin var densamma som för patienter som fick placebo.

Bland de patienter som använde insulin och/eller ett sulfonylurealäkemedel vid studiestart i intention-to-treat-populationen, var incidensen av allvarlig hypoglykemi 2,7% hos sitagliptin-behandlade patienter och 2,5% hos placebo-behandlade patienter. Bland patienter som inte använde insulin och/eller ett sulfonylurealäkemedel vid studiestart, var incidensen av allvarlig hypoglykemi 1,0% hos sitagliptin-behandlade patienter och 0,7% hos placebo-behandlade patienter. Incidensen av pankreatit (verifierade av studiekommittén) var 0,3% hos sitagliptin-behandlade patienter och 0,2% hos placebo-behandlade.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## 4.9 Överdosering

I kontrollerade kliniska studier med friska individer administrerades engångsdoser om 800 mg sitagliptin. Minimala ökningar av $QT_c$, vilka inte ansågs kliniskt betydelsefulla, observerades i en studie med 800 mg sitagliptin. Det finns ingen erfarenhet av högre doser än 800 mg i kliniska studier. I fas I-studier med multipla doser, observerades inga dosrelaterade biverkningar med sitagliptin med doser upp till 600 mg per dag under perioder om upp till 10 dagar respektive 400 mg per dag under perioder om upp till 28 dagar.

En stor överdos av metformin (eller samtidigt förekommande risker för laktatacidos) kan leda till laktatacidos vilket är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus. Den effektivaste metoden att avlägsna laktat och metformin är hemodialys.

I kliniska studier avlägsnades cirka 13,5% av given dos under 3-4 timmars hemodialys. Om det är kliniskt lämpligt, kan längre hemodialys övervägas. Det är inte känt om sitagliptin kan dialyseras genom peritonealdialys.

I händelse av överdosering är det skäligt att vidtaga vanliga stödjande åtgärder, t ex avlägsna icke-absorberade ämnen från magtarmkanalen, iaktta klinisk övervakning (inkluderande EKG) och att vid behov påbörja stödjande behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesläkemedel, Perorala diabetesmedel, kombinationer, ATC-kod A10BD07

Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN är en kombination av två antihyperglykemiska läkemedel med kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes; sitagliptinfumarat, en dipeptidylpeptidas-4-(DPP-4)-hämmare och metforminhydroklorid, som tillhör klassen biguanider.

Sitagliptin

*Verkningsmekanism*
Sitagliptinfumarat är en peroral, potent och mycket selektiv hämmare av dipeptidylpeptidas-4-(DPP-4)-enzymet för behandling av typ 2-diabetes. DPP-4-hämmare tillhör en klass substanser som medierar ökade nivåer av inkretinhormoner. Genom att hämma DPP-4-enzymet ökar sitagliptin nivåerna av två kända aktiva inkretinhormoner, glukagonlik peptid-1 (GLP-1) och glukosberoende insulinotropisk polypeptid (GIP). Inkretinerna utgör delar av ett endogent system som deltar i den fysiologiska regleringen av glukoshomeostasen. När blodglukosnivåerna är normala eller förhöjda, ökar GLP-1 och GIP insulinsyntesen samt insulinfrisättningen från betaceller i bukspottkörteln. GLP-1 sänker dessutom glukagonsekretionen från alfaceller i bukspottkörteln vilket leder till minskad glukosproduktion i levern. När blodglukoskoncentrationen är låg stimuleras inte insulinfrisättning och glukagonutsöndring hämmas inte. Sitagliptin är en potent och mycket selektiv hämmare av DPP-4 men hämmar inte de närbesläktade enzymerna DPP-8 eller DPP-9 vid terapeutiska koncentrationer. Sitagliptin skiljer sig i kemisk struktur och farmakologisk verkningsmekanism från GLP-1 analoger, insulin, sulfonureider eller meglitinider, biguanider, PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)-agonister, alfa-glukosidashämmare och amylinanaloger.

I en 2-dagars studie med friska individer ökade sitagliptin i monoterapi koncentrationen av aktivt GLP-1 medan metformin i monoterapi ökade koncentrationen av aktivt GLP-1 och totalkoncentrationen av GLP-1 i likvärdig utsträckning. Samtidig behandling med sitagliptin och metformin gav en additiv effekt på koncentrationen av aktivt GLP-1. Sitagliptin, men inte metformin, ökade koncentrationen av aktivt GIP.

*Klinisk effekt och säkerhet*
Totalt sett förbättrade sitagliptin den glykemiska kontrollen när det gavs som monoterapi eller som kombinationsbehandling hos vuxna med typ 2-diabetes.

I kliniska studier gav sitagliptin i monoterapi förbättring av glykemisk kontroll med signifikanta sänkningar av hemoglobin $A_{1c}$ ($HbA_{1c}$), faste-plasma-glukos (FPG) och postprandiell glukos (PPG). Sänkningar i FPG sågs efter 3 veckor, vilket var den första tidpunkten då FPG mättes. Den observerade förekomsten av hypoglykemi hos patienter som behandlades med sitagliptin var likvärdig med placebo. Kroppsvikt ökade inte från utgångsvärdet med sitagliptinbehandling. Förbättringar av markörer för betacellsfunktionen, såsom HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), kvoten proinsulin/insulin samt betacellssvar mätt med frekvent tagna måltidstoleranstester, observerades.

Studier med sitagliptin i kombination med metformin

I en 24-veckors placebokontrollerad klinisk studie för att utvärdera effekt och säkerhet av sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående metforminbehandling, gav sitagliptin en signifikant förbättring av glykemiska parametrar jämfört med placebo. Skillnaden från utgångsvärdet för kroppsvikt var likvärdig hos patienter behandlade med sitagliptin jämfört med placebo. I denna studie rapporterades en likvärdig förekomst av hypoglykemi hos patienter behandlade med sitagliptin jämfört med placebo.

I en 24-veckors placebokontrollerad faktoriell studie med inledande behandling, gav sitagliptin 50 mg två gånger dagligen i kombination med metformin (500 mg eller 1 000 mg två gånger dagligen) signifikanta förbättringar av glykemiska parametrar jämfört med sitagliptin eller metformin i monoterapi. Minskningen i kroppsvikt med kombinationen sitagliptin och metformin var i nivå med den som sågs för metformin i monoterapi eller placebo: man såg ingen skillnad från utgångsvärdet för kroppsvikt hos patienter med sitagliptin i monoterapi. Förekomsten av hypoglykemi var likvärdig i alla behandlingsgrupper.

Studie med sitagliptin i kombination med metformin och en sulfonureid

En 24-veckors placebokontrollerad studie var utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av sitagliptin (100 mg en gång dagligen) som tillägg till glimepirid (i monoterapi eller i kombination med metformin). Tillägg av sitagliptin till glimepirid och metformin gav signifikanta förbättringar av glykemiska parametrar. Patienter som behandlades med sitagliptin visade en liten viktökning (+1,1 kg) jämfört med patienter som fått placebo.

Studie med sitagliptin i kombination med metformin och en PPARγ-agonist

En 26-veckors placebokontrollerad studie var utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av sitagliptin (100 mg en gång dagligen) som tillägg till pioglitazon i kombination med metformin. Tillägg av sitagliptin till pioglitazon och metformin gav signifikanta förbättringar av glykemiska parametrar. Förändring från utgångsvärdet för kroppsvikt var likvärdig hos patienter som behandlades med sitagliptin jämfört med placebo. Förekomsten av hypoglykemi var också likvärdig för patienter som behandlades med sitagliptin eller placebo.

Studie med sitagliptin i kombination med metformin och insulin

En 24-veckors placebokontrollerad studie var utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av sitagliptin (100 mg en gång dagligen) som tillägg till insulin (med en stabil dosering under minst 10 veckor) med eller utan metformin (minst 1 500 mg). Hos patienter som fick mixinsulin (tvåfasinsulin) var den genomsnittliga dagliga dosen 70,9 IE/dag. Hos patienter som fick medellång- eller långverkande insulin var den genomsnittliga dagliga dosen 44,3 IE/dag. Data från 73% av patienterna som också fick metformin presenteras i tabell 3. Tillägg av sitagliptin till insulin gav signifikanta förbättringar av glykemiska parametrar. Ingen betydelsefull förändring från utgångsvärdet för kroppsvikt observerades i någon av grupperna.

**Tabell 3: $HbA_{1c}$ resultat i placebokontrollerade studier med kombinationsbehandling med sitagliptin och metformin***

| Studie | Genomsnittligt utgångsvärde $HbA_{1c}$ (%) | Genomsnittlig förändring av $HbA_{1c}$ (%) jämfört med utgångsvärdet | Placebokorrigerad genomsnittlig förändring av $HbA_{1c}$ (%) (95% KI) |
|---|---|---|---|
| Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående metforminbehandling[ll] (N=453) | 8,0 | -0,7[†] | -0,7[†,‡] (-0,8; -0,5) |
| Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående glimepirid + metforminbehandling[ll] (N=115) | 8,3 | -0,6[†] | -0,9[†,‡] (-1,1; -0,7) |
| Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till | | | |

| Studie | Genomsnittligt utgångsvärde $HbA_{1c}$ (%) | Genomsnittlig förändring av $HbA_{1c}$ (%) jämfört med utgångsvärdet | Placebokorrigerad genomsnittlig förändring av $HbA_{1c}$ (%) (95% KI) |
|---|---|---|---|
| pågående pioglitazon + metformin-behandling[¶] (N=152) | 8,8 | -1,2[†] | -0,7[†,‡] (-1,0; -0,5) |
| Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående insulin + metforminbehandling[ll] (N=223) | 8,7 | -0,7[§] | -0,5[§,‡] (-0,7; -0,4) |
| Inledande behandling (två gånger dagligen)[ll]: Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183) | 8,8 | -1,4[†] | -1,6[†,‡] (-1,8; -1,3) |
| Inledande behandling (två gånger dagligen)[ll]: Sitagliptin 50 mg + metformin 1 000 mg (N=178) | 8,8 | -1,9[†] | -2,1[†,‡] (-2,3; -1,8) |

*ITT-population (en intention-to-treat analys).
[†]Minsta kvadratmetoden justerad för tidigare antihyperglykemisk behandlingsstatus och utgångsvärde.
[‡]p<0,001 jämfört med placebo eller placebo + kombinationsbehandling.
[ll]$HbA_{1c}$ (%) vid vecka 24.
[¶]$HbA_{1c}$ (%) vid vecka 26.
[§]Minsta kvadratmetoden justerad för behandling med insulin vid besök 1 (mixinsulin kontra tvåfasinsulin, [medellång- eller långverkande insulin]) och utgångsvärde.

I en 52-veckors studie som jämförde effekt och säkerhet vid tillägg av sitagliptin 100 mg en gång dagligen eller glipizid (en sulfonureid) till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med metformin i monoterapi, var sitagliptin likvärdig jämfört med glipizid vad gäller sänkning av $HbA_{1c}$ (-0,7% genomsnittlig förändring från utgångsvärdet vid vecka 52 med utgångsvärdet för $HbA_{1c}$ på cirka 7,5% i båda grupperna). Den genomsnittliga glipiziddosen i jämförelsegruppen var 10 mg dagligen, cirka 40% av patienterna behövde en glipiziddos på ≤5 mg/dag studien igenom. Det var dock fler patienter i sitagliptingruppen än i glipizidgruppen som avbröt behandlingen på grund av utebliven effekt. Patienter behandlade med sitagliptin uppvisade en signifikant minskning från utgångsvärdet för kroppsvikt jämfört med en signifikant ökning för patienter som fick glipizid (-1,5 kg jämfört med +1,1 kg). I denna studie användes en effektmarkör för insulinsyntes och insulinfrisättning; förhållandet mellan proinsulin och insulin. Detta förhållande förbättrades med sitagliptinbehandling och försämrades med glipizidbehandling. Förekomsten av hypoglykemi var signifikant lägre i sitagliptingruppen (4,9%) än i glipizidgruppen (32,0%).

En 24-veckors placebokontrollerad studie omfattande 660 patienter var utformad för att utvärdera insulinsparande effekt och säkerhet av sitagliptin (100 mg en gång dagligen) som tillägg till insulin glargin med eller utan metformin (minst 1 500 mg) vid intensifierad insulinbehandling. Hos patienter som tog metformin var utgångsvärdet för $HbA_{1c}$ 8,70% och insulindosen 37 IE/dag. Patienterna instruerades att titrera sin insulin glargindos baserat på kapillärt fasteglukosvärde. Hos patienter som tog metformin var ökningen av den dagliga insulindosen 19 IE/dag, vid vecka 24, hos patienter som behandlades med sitagliptin och 24 IE/dag hos patienter som behandlades med placebo. Sänkningen av $HbA_{1c}$ hos patienter som behandlades med sitagliptin, metformin och insulin var -1,35% jämfört med -0,90% hos patienter som behandlades med placebo, metformin och insulin, en skillnad på -0,45% [95% KI: -0,62, -0,29]. Förekomsten av hypoglykemi var 24,9% hos patienter som behandlades med sitagliptin, metformin och insulin och 37,8% hos patienter behandlade med placebo,

metformin och insulin. Skillnaden berodde främst på att en högre andel av patienterna i placebogruppen upplevde tre eller fler episoder av hypoglykemi (9,1% jämfört med 19,8%). Det var ingen skillnad i förekomsten av allvarlig hypoglykemi.

Metformin

*Verkningsmekanism*
Metformin är en biguanid med antihyperglykemiska effekter, vilket sänker plasmaglukosvärdet både basalt och efter måltid. Det stimulerar inte insulinutsöndringen och orsakar därför inte hypoglykemi.

Metformin kan verka via tre glukossänkande mekanismer:
- genom minskning av glukosproduktionen i levern, till följd av hämning av glukoneogenes och glykogenolys
- i en muskel, genom en måttlig ökning av insulinkänsligheten, vilket förbättrar det perifera upptaget och användningen av glukos
- genom fördröjning av glukosabsorptionen i tarmen.

Metformin stimulerar den intracellulära glykogensyntesen genom att verka på glykogensyntasen. Metformin ökar transportkapaciteten för specifika typer av membranglukostransportörer (GLUT-1 och GLUT-4).

*Klinisk effekt och säkerhet*
Hos människa har metformin gynnsam effekt på lipidmetabolismen, oberoende av dess glykemiska effekt. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade kliniska studier under medellång eller lång tid: metformin minskar serumnivåerna av totalkolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider.

Den prospektiva, randomiserade UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)-studien har fastställt långtidsnyttan av intensiv kontroll av blodglukosvärdet vid diabetes typ 2. En analys av resultaten hos patienter med övervikt, som fått metformin efter otillräcklig behandling med enbart kost visade följande:
- en signifikant minskad absolut risk för diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 händelser/1 000 patientår) jämfört med endast kost (43,3 händelser/1 000 patientår), p=0,0023 samt jämfört med grupperna som fick kombinationsbehandling med en sulfonureid eller insulin i monoterapi (40,1 händelser/1 000 patientår), p=0,0034
- en signifikant minskad absolut risk för diabetesrelaterat dödsfall: metformin 7,5 händelser/1 000 patientår, endast kost 12,7 händelser/1 000 patientår, p=0,017
- en signifikant minskad absolut risk för dödsfall, totalt sett: metformin 13,5 händelser/1 000 patientår jämfört med endast kost 20,6 händelser/1 000 patientår (p=0,011), samt jämfört med grupperna som fick kombinationsbehandling med en sulfonureid eller insulin i monoterapi 18,9 händelser/1 000 patientår (p=0,021)
- en signifikant minskad absolut risk för hjärtinfarkt: metformin 11 händelser/1 000 patientår, endast kost 18 händelser/1 000 patientår, (p=0,01).

TECOS var en randomiserad studie med 14 671 patienter i intention-to treat-populationen med $HbA_{1c}$ ≥6,5 till 8,0% (48 mmol/mol – 64 mmol/mol) och fastställd kardiovaskulär sjukdom som fick sitagliptin (7 332) 100 mg dagligen (eller 50 mg dagligen om utgångsvärdet för eGFR var ≥30 och <50 ml/min/1,73 $m^2$) eller placebo (7 339) i tillägg till sedvanlig behandling för att uppnå regionala målnivåer för $HbA_{1c}$ och kardiovaskulära riskfaktorer. Patienter med eGFR <30 ml/min/1,73 $m^2$ fick inte inkluderas i studien. Studiepopulationen omfattade 2 004 patienter 75 år eller äldre och 3 324 patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 $m^2$).

Under studiens lopp var den beräknade totala skillnaden i medelvärdet (SD) för $HbA_{1c}$ mellan sitagliptin och placebogrupperna 0,29% (0,01), 95% KI (-0,32, -0,27); p<0,001.

Det primära kardiovaskulära effektmåttet var sammansatt av den första förekomsten av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning för instabil angina. Sekundära kardiovaskulära effektmåttet omfattade den första förekomsten av kardiovaskulär död, icke-fatal

hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke; första förekomst av den enskilda komponenten i den primärt sammansatta; mortalitet oavsett orsak samt sjukhusinläggning för kronisk hjärtsvikt.

Efter en genomsnittlig uppföljning på 3 år, ökade inte sitagliptin risken för större kardiovaskulära händelser eller risken för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt när tillagt till sedvanlig behandling, jämfört med sedvanlig behandling utan sitagliptin, hos patienter med typ 2-diabetes (tabell 4).

**Tabell 4: Frekvens av sammansatta kardiovaskulära utfall och viktigaste sekundära utfall**

| | **Sitagliptin 100 mg** | | **Placebo** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N (%)** | **Incidensen per 100 patientår*** | **N (%)** | **Incidensen per 100 patientår*** | **Riskkvot (95% KI)** | **p-värde†** |
| **Analys av intention-to-treat-populationen** | | | | | | |
| **Antal patienter** | **7 332** | | **7 339** | | | |
| **Primärt sammansatt effektmått** (Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning för instabil angina) | 839 (11,4) | 4,1 | 851 (11,6) | 4,2 | 0,98 (0,89–1,08) | <0,001 |
| **Sekundärt sammansatt effektmått** (Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke) | 745 (10,2) | 3,6 | 746 (10,2) | 3,6 | 0,99 (0,89–1,10) | <0,001 |
| **Sekundära utfall** | | | | | | |
| Kardiovaskulär död | 380 (5,2) | 1,7 | 366 (5,0) | 1,7 | 1,03 (0,89- | 0,711 |
| Samtliga hjärtinfarkter (fatala och icke-fatala) | 300 (4,1) | 1,4 | 316 (4,3) | 1,5 | 0,95 (0,81–1,11) | 0,487 |
| Samtliga stroke (fatala och icke-fatala) | 178 (2,4) | 0,8 | 183 (2,5) | 0,9 | 0,97 (0,79–1,19) | 0,760 |
| Sjukhusinläggning för instabil angina | 116 (1,6) | 0,5 | 129 (1,8) | 0,6 | 0,90 (0,70–1,16) | 0,419 |
| Död, oavsett orsak | 547 (7,5) | 2,5 | 537 (7,3) | 2,5 | 1,01 (0,90– | 0,875 |
| Sjukhusinläggning för hjärtsvikt‡ | 228 (3,1) | 1,1 | 229 (3,1) | 1,1 | 1,00 (0,83–1,20) | 0,983 |

* Incidensen per 100 patientår är beräknad som 100 × (totala antalet patienter med ≥1 händelse under passande exponerings-period per totala antalet patientår av uppföljning).

† Baserat på en Cox-modell stratifierad för region. För sammansatta effektmått svarar p-värdet mot ett test av non-inferiority avsedd att visa att riskkvoten är mindre än 1,3. För alla andra effektmått svarar p-värdet mot ett test av skillnader i riskfrekvenser.

‡ Analysen av sjukhusinläggning för hjärtsvikt justerades för förekomst av hjärtsvikt vid studiestart.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för sitagliptin/metforminhydroklorid för alla grupper av den pediatriska populationen för diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

Säkerhet och effekt vid tillägg av sitagliptin hos pediatriska patienter mellan 10 och 17 år med typ 2-diabetes och otillräcklig glykemisk kontroll vid behandling med metformin, med eller utan insulin, utvärderades i två studier under 54 veckor. Tillägget av sitagliptin (administrerat som sitagliptin + metformin eller sitagliptin + metformin extended release (XR)) jämfördes mot tillägg av placebo till metformin eller metformin XR.

I den poolade analysen av dessa två studier, var den observerade minskningen av $HbA_{1c}$ överlägsen för sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR jämfört med metformin vid vecka 20, däremot var resultaten från de indivudiella studierna inkonsekventa. Vidare uppvisade inte sitagliptin + metformin eller sitagliptin + metformin XR högre effekt jämfört med metformin vid vecka 54. Därför bör sitagliptin/metforminhydroklorid inte ges till pediatriska patienter mellan 10 och 17 år pga otillräcklig effekt (se avsnitt 4.2 för ytterligare information om pediatrisk användning).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Sitagliptin/metforminhydroklorid

En bioekvivalensstudie med friska individer visade att sitagliptin/metforminhydroklorid kombinationstablett är bioekvivalent med samtidig administrering av sitagliptinfosfat och metforminhydroklorid i separata tabletter.

Följande redovisning avspeglar de farmakokinetiska egenskaperna för de enskilda aktiva substanserna i Sitagliptin/metforminhydroklorid SUN.

Sitagliptin

*Absorption*
Efter peroral administrering av en 100 mg dos till friska individer, absorberades sitagliptin snabbt och maximal plasmakoncentration (medianvärdet för $T_{max}$) uppnåddes efter 1-4 timmar. Genomsnittlig AUC för sitagliptin i plasma var 8,52 µM×tim, $C_{max}$ var 950 nM. Den absoluta biotillgängligheten för sitagliptin är ca 87%. Sitagliptin kan intas med eller utan föda, eftersom samtidigt intag av fettrik måltid och sitagliptin inte har någon effekt på farmakokinetiken.

AUC för sitagliptin i plasma ökade proportionellt mot dosen. Dosproportionalitet kunde inte fastställas för $C_{max}$ och $C_{24tim}$ ($C_{max}$ ökade mer och $C_{24tim}$ ökade mindre än vad som kan förväntas vid dosproportionalitet).

*Distribution*
Efter en intravenös engångsdos av 100 mg sitagliptin till friska individer är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 198 liter. Den andel sitagliptin som är reversibelt bunden till plasmaproteiner är låg (38%).

*Metabolism*
Sitagliptin elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen och metaboliseras i liten utsträckning. Cirka 79% utsöndras oförändrad i urinen.

Efter en peroral dos av [$C_{14}$]-sitagliptin, utsöndrades cirka 16% av radioaktiviteten som metaboliter av sitagliptin. Spårmängder av sex metaboliter detekterades, men dessa förväntas inte bidra till den DPP-4-hämmande aktiviteten av sitagliptin i plasma. *In vitro* studier tyder på att det enzym som huvudsakligen svarar för den begränsade metabolismen av sitagliptin är CYP3A4 med hjälp av CYP2C8.

*In vitro* data visade att sitagliptin inte är en hämmare av CYP-isoenzymerna CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eller 2B6 och inducerar inte CYP3A4 och CYP1A2.

*Eliminering*
Efter en peroral dos av [$C_{14}$]-sitagliptin till friska individer utsöndrades cirka 100% av den administrerade radioaktiviteten i feces (13%) eller i urinen (87%) inom en vecka efter intaget. Efter en 100 mg peroral dos av sitagliptin var den apparenta terminala $t_{½}$ ca 12,4 timmar. Sitagliptin ackumuleras endast i mindre utsträckning vid upprepad dosering. Njurclearance var cirka 350 ml/min.

Eliminering av sitagliptin sker huvudsakligen via renal utsöndring och med inslag av aktiv tubulär sekretion. Sitagliptin är substrat för human organisk anjontransportör-3 (hOAT-3), vilken eventuellt är involverad i den renala elimineringen av sitagliptin. Den kliniska betydelsen av hOAT-3 för transporten av sitagliptin har inte fastställts. Sitagliptin är även ett substrat för p-glykoprotein, som också kan vara inblandat i den renala elimineringen av sitagliptin. Ciklosporin, en hämmare av p-glykoprotein, minskade emellertid inte njurclearance av sitagliptin. Sitagliptin utgör inget substrat för OCT2- eller OAT1- eller PEPT1/2-transportörer. *In vitro* hämmade inte sitagliptin transporten medierad av OAT3 (IC50=160 µM) eller p-glykoprotein (upp till 250 µM) vid terapeutiskt relevanta plasmakoncentrationer. I en klinisk studie hade sitagliptin ringa effekt på digoxinplasmakoncentrationer vilket antyder att sitagliptin kan vara en svag hämmare av p-glykoprotein.

*Särskilda patientgrupper*
Farmakokinetiken för sitagliptin hos patienter med typ 2-diabetes var i allmänhet jämförbar med den hos friska individer.

*Nedsatt njurfunktion*
En öppen studie med engångsdosering genomfördes för att utvärdera farmakokinetiken för en sänkt dos av sitagliptin (50 mg) hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion jämfört med normala friska kontrollindivider. I studien inkluderades patienter med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion, samt patienter med kronisk njursjukdom (ESRD) med hemodialysbehandling. Med populationsfarmakokinetiska analyser utvärderades även effekterna av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av sitagliptin hos patienter med typ 2-diabetes och lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion (inklusive kronisk njursjukdom, ESRD).

Jämfört med normala friska kontrollpersoner ökade plasma-AUC för sitagliptin cirka 1,2-faldigt respektive 1,6-faldigt hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (GFR ≥60 till <90 ml/min) och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR ≥45 till <60 ml/min). Eftersom ökningar av denna storlek inte är kliniskt relevanta, behövs inte dosjustering hos dessa patienter.

Plasma-AUC för sitagliptin ökade cirka 2-faldigt hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR ≥30 till <45 ml/min) och cirka 4-faldigt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min) inkluderande patienter med kronisk njursjukdom (ESRD) med hemodialysbehandling. Sitagliptin avlägsnades i ringa grad genom hemodialys (13,5% under 3-4 timmars hemodialysbehandling påbörjad 4 timmar efter dosering).

*Nedsatt leverfunktion*
Ingen dosjustering av sitagliptin är nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. (Child-Pugh score ≤9). Det finns ingen klinisk erfarenhet från patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score >9). Eftersom sitagliptin huvudsakligen elimineras renalt, förväntas kraftigt nedsatt leverfunktion inte påverka sitagliptins farmakokinetik.

*Äldre*
Ingen dosjustering är nödvändig med avseende på ålder. Ålder hade ingen kliniskt betydelsefull påverkan på farmakokinetiken för sitagliptin baserat på farmakokinetisk populationsanalys av data från fas I- och fas II-studier. Äldre personer (65-80 år) hade cirka 19% högre plasmakoncentrationer av sitagliptin jämfört med yngre personer.

*Pediatrisk population*
Sitagliptins farmakokinetik (engångsdos 50 mg, 100 mg eller 200 mg) har undersökts hos pediatriska patienter (mellan 10 och 17 år) med typ 2-diabetes. Hos denna population var nivån av dosjusterad AUC för sitagliptin i plasma ca 18% lägre jämfört med hos vuxna patienter med typ 2-diabetes vid dosen 100 mg. Inga studier med sitagliptin har genomförts hos pediatriska patienter under 10 år.

*Andra patientgrupper*
Ingen dosjustering är nödvändig med avseende på kön, ras eller kroppsmasseindex (Body Mass Index (BMI)). Dessa variabler hade ingen kliniskt betydelsefull påverkan på sitagliptins farmakokinetik

enligt en samanalys av data från flera fas I-studier och en farmakokinetisk populationsanalys av data från fas I- och fas II-studier.

Metformin

*Absorption*
Efter en peroral dos av metformin uppnås $T_{max}$ efter cirka 2,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för en metformintablett om 500 mg är cirka 50-60% hos friska individer. Efter en peroral dos återfanns 20-30% av den icke-absorberade fraktionen i feces.

Efter peroral administrering är metformins absorption mättnadsbar och ofullständig. Det antas att farmakokinetiken för metforminabsorptionen är icke-linjär. Vid de vanliga metformindoserna och doseringstabellerna uppnås steady state plasmakoncentrationer inom 24-48 timmar och är vanligen mindre än 1 µg/ml. I kontrollerade kliniska studier översteg inte de maximala plasmanivåerna av metformin ($C_{max}$) 5 µg/ml, inte ens vid maximal dosering.

Intag av föda fördröjer och minskar absorptionsgraden av metformin något. Efter administrering av en dos om 850 mg var den maximala plasmakoncentrationen 40% lägre, AUC minskat med 25% och tiden till maximal plasmakoncentration förlängd med 35 minuter. Den kliniska relevansen för denna nedgång är okänd.

*Distribution*
Plasmaproteinbindningen är försumbar. Metformin tas upp i erytrocyter. Blodets toppvärde är lägre än toppvärdet för plasma och visar sig ungefär samtidigt. De röda blodkropparna representerar sannolikt en tvåkompartmentmodell. Medelvärdet på distributionsvolymen ($V_d$) varierade mellan 63 och 276 liter.

*Metabolism*
Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människa.

*Eliminering*
Metformins njurclearance är >400 ml/min, vilket tyder på att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den apparenta terminala halveringstiden för eliminering cirka 6,5 timmar. När njurfunktionen är nedsatt minskar njurclearance proportionellt med kreatininclearance. Således förlängs halveringstiden för eliminering, vilket leder till ökade nivåer av metformin i plasma.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga djurstudier har utförts med sitagliptin/metforminhydroklorid.

I 16-veckors studier i vilka hund behandlades med antingen metformin i monoterapi eller en kombination med metformin och sitagliptin, observerades ingen ytterligare toxicitet för kombinationsbehandlingen. I dessa studier observerades exponeringsnivån för icke-observerade-biverkningar (no-observed-adverse-effect level, NOEL) vid exponeringar av sitagliptin motsvarande cirka 6 gånger den humana exponeringen och vid exponeringar av metformin motsvarande cirka 2,5 gånger den humana exponeringen.

Följande data är fynd i studier utförda med sitagliptin och metformin individuellt.

Sitagliptin

Njur- och levertoxicitet observerades hos gnagare vid en systemisk exponeringsnivå som var 58 gånger den humana exponeringsnivån, medan det däremot inte sågs någon toxiskt effekt vid exponeringar som var 19 gånger högre än den humana nivån. Framtandsabnormiteter observerades hos råtta vid exponeringsnivåer som var 67 gånger den kliniska exponeringsnivån; exponeringsnivån för icke-observerade-biverkningar för denna abnormitet var 58 gånger enligt 14-veckorsstudien på råtta.

Betydelsen av dessa fynd för människa är inte känd. Övergående behandlingsrelaterade fysiska tecken, av vilka en del tyder på neural toxicitet, såsom andning med öppen mun, salivavsöndring, vit skummande emes, ataxi, skakningar, minskad aktivitet och/eller krökt kroppshållning, observerades hos hundar vid exponeringsnivåer som var cirka 23 gånger den kliniska exponeringsnivån. Dessutom observerades histologiskt även mycket lätt till lätt degeneration av skelettmuskulaturen vid doser som resulterade i systemiska exponeringsnivåer som var cirka 23 gånger den humana exponeringsnivån. För dessa fynd var exponeringsnivån för icke-observerade-biverkningar 6 gånger den kliniska exponeringsnivån.

Sitagliptin har inte visats vara genotoxisk i prekliniska studier. Sitagliptin var inte karcinogent hos möss. Hos råtta observerades en ökad förekomst av adenom och karcinom i levern vid systemiska exponeringsnivåer som var 58 gånger den humana exponeringen. Eftersom levertoxicitet har visats korrelera med induktion av hepatisk neoplasi hos råtta, var den ökade förekomsten av levertumörer hos råtta troligtvis sekundär till kronisk levertoxicitet vid denna höga dos. På grund av den höga säkerhetsmarginalen (ingen effekt sågs vid 19 gånger klinisk exponeringsnivå), bedöms inte dessa neoplastiska förändringar vara relevanta för människa.

Det observerades ingen negativ effekt på fertiliteten hos han- eller honråttor som fick sitagliptin före och under parningsperioden.

I en pre-/post-natal utvecklingsstudie som utfördes på råtta med sitagliptin, observerades inga biverkningar.

Reproduktionstoxikologiska studier på råtta visade på en lätt behandlingsrelaterad ökning i förekomst av fetal revbensmissbildning (frånvarande, hypoplastiska och vågformade revben) hos avkomman vid systemiska exponeringsnivåer som var mer än 29 gånger den humana exponeringsnivån. Maternell toxicitet observerades hos kaniner vid mer än 29 gånger den humana exponeringsnivån. På grund av den höga säkerhetsmarginalen, tyder dessa fynd inte på någon relevant risk för human fortplantning. Sitagliptin utsöndras i avsevärda mängder i mjölken hos digivande råttor (mjölk/plasma-förhållande: 4:1).

Metformin

Prekliniska data på metformin visade inte några särskilda risker för människa, baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Hydroxipropylcellulosa (E463)
Kalciumvätefosfat (E341)
Krospovidon (E1202)
Hydrogenerad ricinolja
Glyceroldibehenat
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Hypromellos
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)

Stearinsyra
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

2 år.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 ºC.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med torkmedel av silikagel/kol.
Förpackningsstorlekar om 28 och 56 filmdragerade tabletter i burk med barnskyddande förslutning eller 200 filmdragerade tabletter i burk med skruvlock.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Nederländerna

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter
EU/1/23/1720/001
EU/1/23/1720/002
EU/1/23/1720/003

Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
EU/1/23/1720/004
EU/1/23/1720/005
EU/1/23/1720/006

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

# BILAGA II

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Nederländerna

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr. 124
Cluj-Napoca, 400632
Rumänien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

## B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

## C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats..

## D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**

**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

# A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

## 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller sitagliptinfumarat motsvarande 50 mg sitagliptin och 850 mg metforminhydroklorid

## 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även hydrogenerad ricinolja. Läs bipacksedeln för mer information

## 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
200 filmdragerade tabletter

## 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Oral användning

## 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

## 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

## 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

## 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 ºC

## 10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

## 11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Nederländerna

## 12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1720/001
EU/1/23/1720/002
EU/1/23/1720/003

## 13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

## 14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/850 mg

## 17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

## 18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

## 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller sitagliptinfumarat motsvarande 50 mg sitagliptin och 850 mg metforminhydroklorid

## 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även hydrogenerad ricinolja. Läs bipacksedeln för mer information

## 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
200 filmdragerade tabletter

## 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Oral användning

## 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

## 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

## 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

## 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 ºC

## 10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

## 11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sun Pharma logga

## 12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

## 13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

## 14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

## 17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

## 18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

## 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller sitagliptinfumarat motsvarande 50 mg sitagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid

## 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även hydrogenerad ricinolja. Läs bipacksedeln för mer information

## 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
200 filmdragerade tabletter

## 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Oral användning

## 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

## 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

## 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

## 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 ºC

## 10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

## 11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Nederländerna

## 12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1720/004
EU/1/23/1720/005
EU/1/23/1720/006

## 13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

## 14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/1 000 mg

## 17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

## 18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

## 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller sitagliptinfumarat motsvarande 50 mg sitagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid

## 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även hydrogenerad ricinolja. Läs bipacksedeln för mer information

## 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
200 filmdragerade tabletter

## 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Oral användning

## 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

## 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

## 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

## 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 ºC

## 10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

## 11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sun Pharma logga

## 12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

## 13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

## 14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

## 17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

## 18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

# B. BIPACKSEDEL

**Bipacksedel: Information till patienten**

**Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter**
**Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter**
sitagliptin/metforminhydroklorid

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande**:

1. Vad Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN
3. Hur du tar Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar


## 1. Vad Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN är och vad det används för

Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN innehåller två aktiva substanser som kallas sitagliptin och metformin.
- sitagliptin tillhör en grupp av läkemedel som kallas DPP-4-hämmare (dipeptidylpeptidas-4-hämmare)
- metformin tillhör en grupp av läkemedel som kallas biguanider.

Båda dessa substanser hjälper till att reglera blodsockernivån hos vuxna patienter med en typ av diabetes som kallas typ 2-diabetes mellitus. Detta läkemedel hjälper till att öka nivåerna av insulin som produceras efter en måltid och minskar mängden socker som bildas i kroppen.

Tillsammans med kost och motion, används detta läkemedel som hjälp att sänka ditt blodsocker. Detta läkemedel kan tas ensamt eller tillsammans med vissa andra läkemedel som används vid diabetes (insulin, sulfonureider eller glitazoner).

Vad är typ 2-diabetes?
Typ 2-diabetes är ett tillstånd som innebär att din kropp inte bildar tillräcklig mängd insulin och att det insulin som kroppen bildar inte verkar så bra som det borde. Din kropp kan också producera för mycket socker. När detta sker ansamlas socker (glukos) i blodet. Detta kan leda till allvarliga medicinska problem som hjärtsjukdom, njursjukdom, blindhet och amputation.

## 2. Vad du behöver veta innan du tar Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN

**Ta inte Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN**
- om du är allergisk mot sitagliptin, metformin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har kraftigt nedsatt njurfunktion
- om du har okontrollerad diabetes med exempelvis svår hyperglykemi (högt blodsocker), illamående, kräkningar, diarré, snabb viktnedgång, laktatacidos (se "Risk för laktatacidos" nedan) eller ketoacidos. Ketoacidos är ett tillstånd där ämnen som kallas ketonkroppar ansamlas

i blodet, vilket kan leda till diabetisk prekoma. Symtomen är bland annat magont, snabb och djup andning, sömnighet eller att din andedräkt får en annorlunda, fruktig lukt
- om du har en svår infektion eller om du är uttorkad
- om du ska genomgå kontraströntgen med injektion av ett färgämne. Du kommer att behöva göra ett behandlingsuppehåll med Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN under 2 eller fler dagar efter ingreppet enligt läkarens instruktion, beroende på hur dina njurar fungerar
- om du nyligen har genomgått en hjärtinfarkt eller har allvarliga problem med blodcirkulationen eller svårigheter att andas
- om du har leverbesvär
- om du dricker för mycket alkohol (antingen du gör det varje dag eller endast periodvis)
- om du ammar.

Ta inte Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN om något av ovanstående gäller dig och tala med läkare om andra sätt att hantera din diabetes. Om du är osäker kontakta din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN.

**Varningar och försiktighet**
Fall av inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) har rapporterats hos patienter som får sitagliptin/metforminhydroklorid (se avsnitt 4).

Om du får blåsor i huden kan det vara ett tecken på ett tillstånd som kallas bullös pemfigoid. Din läkare kan säga till dig att sluta ta Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN.

**Risk för laktatacidos**

Sitagliptin/metforminhydroklorid kan orsaka den mycket sällsynta, men mycket allvarliga, biverkningen laktatacidos, i synnerhet om dina njurar inte fungerar som de ska. Risken för att utveckla laktatacidos är också förhöjd vid okontrollerad diabetes, svåra infektioner, långvarig fasta eller alkoholintag, uttorkning (se mer information nedan), leverproblem och tillstånd där en del av kroppen har minskad syretillförsel (bland annat akut svår hjärtsjukdom).
Om något av ovanstående gäller dig ska du tala med läkare för närmare anvisningar.

**Sluta ta Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN under en kortare tid om du har ett tillstånd som kan vara förknippat med uttorkning,** så som kraftiga kräkningar, diarré, feber, exponering för värme eller om du dricker mindre vätska än normalt. Tala med läkare för närmare anvisningar.

**Sluta ta Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN och kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus om du får något av symtomen på laktatacidos** eftersom tillståndet kan leda till koma.
Symtomen på laktatacidos är bland annat:
- kräkningar
- buksmärta (magont)
- muskelkramper
- en allmän känsla av att inte må bra och uttalad trötthet
- svårt att andas
- sänkt kroppstemperatur och puls.

Laktatacidos är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du börjar ta Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN:
- om du har eller har haft en sjukdom i bukspottkörteln (t ex pankreatit)
- om du har eller har haft gallsten, alkoholberoende eller mycket höga nivåer av triglycerider (en typ av fett) i blodet. Dessa medicinska tillstånd kan öka risken att få pankreatit (se avsnitt 4).
- om du har typ 1-diabetes. Detta kallas också insulinberoende diabetes.
- om du har eller har haft en allergisk reaktion mot sitagliptin, metformin eller Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN (se avsnitt 4)

- om du även tar en sulfonureid eller insulin, läkemedel mot diabetes, tillsammans med Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN eftersom du då kan uppleva låga blodsockernivåer (hypoglykemi). Din läkare kan minska dosen av din sulfonureid eller ditt insulin.

Om du ska genomgå en större operation måste du sluta ta Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN under operationen och en viss tid efter den. Läkaren avgör när du måste sluta ta Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN och när du ska börja ta det igen.

Om du är osäker om något av ovanstående gäller dig, kontakta din läkare eller apotekspersonal innan du tar Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN.

Under behandling med Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN kommer läkaren att kontrollera din njurfunktion minst en gång om året eller oftare om du är äldre och/eller om din njurfunktion försämras.

**Barn och ungdomar**
Barn och ungdomar under 18 år bör inte använda detta läkemedel. Det är inte effektivt hos barn och ungdomar mellan 10 och 17 år. Det är inte känt om detta läkemedel är säkert och effektivt när det används hos barn och ungdomar under 10 år.

**Andra läkemedel och Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN**
Om du behöver få en injektion i blodet med kontrastmedel som innehåller jod, till exempel i samband med röntgen eller datortomografi måste du sluta ta Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN före eller vid tidpunkten för injektionen. Läkaren avgör när du måste sluta ta Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN och när du ska börja ta det igen.

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du kan behöva göra fler blodsocker- och njurfunktionstester, eller så kan läkaren behöva justera dosen av Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN. Det är särskilt viktigt att du nämner följande:

- läkemedel (som tas via munnen, inhalation eller injektion) som används vid behandling av inflammation som astma och artrit (glukokortikoider)
- läkemedel som ökar urinproduktionen (diuretika)
- läkemedel som används för att behandla smärta och inflammation (NSAID-läkemedel och COX-2-hämmare, så som ibuprofen och celecoxib)
- vissa läkemedel för behandling av högt blodtryck (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister)
- specifika läkemedel som används vid behandling av andningsproblem (beta-2-agonister)
- joderat kontrastmedel eller läkemedel som innehåller alkohol
- vissa läkemedel som används vid behandling av magproblem, såsom cimetidin
- ranolazin, ett läkemedel som används vid behandling av angina
- dolutegravir, ett läkemedel som används vid behandling av hiv-infektion
- vandetanib, ett läkemedel som används vid en särskild typ av sköldkörtelcancer (medullär sköldkörtelcancer)
- digoxin (för behandling av oregelbunden hjärtrytm och andra hjärtproblem). Nivån av digoxin i blodet kan behöva kontrolleras om det tas tillsammans med Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN.

**Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN med alkohol**
Undvik högt alkoholintag medan du tar Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN eftersom alkohol kan öka risken för laktatacidos (se avsnittet "Varningar och försiktighet").

**Graviditet och amning**
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Du bör inte ta detta läkemedel under graviditet eller om du ammar. Se avsnitt 2, ”Ta inte Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN”.

**Körförmåga och användning av maskiner**
Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och sömnighet har dock rapporterats vid användning av sitagliptin, vilket kan påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

Samtidig användning av detta läkemedel tillsammans med läkemedel som kallas sulfonureider eller med insulin kan orsaka hypoglykemi, vilket kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

**Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN innehåller hydrogenerad ricinolja**
Detta läkemedel innehåller hydrogenerad ricinoljasom kan ge magbesvär och diarré.

## 3. Hur du tar Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Ta en tablett:
  - två gånger dagligen via munnen
  - i samband med måltid. Detta minskar risken för magbesvär.

- Din läkare kan behöva öka dosen för att kontrollera ditt blodsocker.

- Om du har nedsatt njurfunktion kan läkaren skriva ut en lägre dos.

Du ska fortsätta med den kost som rekommenderas av din läkare under behandling med detta läkemedel och se till så att ditt kolhydratintag är jämnt fördelat under dagen.

Detta läkemedel enbart orsakar troligen inte onormalt lågt blodsocker (hypoglykemi). När detta läkemedel tas tillsammans med en sulfonureid eller med insulin kan dock lågt blodsocker (hypoglykemi) förekomma. Din läkare kan då behöva sänka dosen av din sulfonureid eller ditt insulin.

**Om du har tagit för stor mängd av Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN**
Kontakta omedelbart läkare om du har tagit mer än den ordinerade dosen av detta läkemedel. Uppsök sjukhus om du har symtom på laktatacidos, såsom att känna sig frusen eller inte må helt bra, kraftigt illamående eller kräkningar, magsmärta, oförklarad viktnedgång, muskelkramper eller snabb andning (se avsnitt ”Varningar och försiktighet”).

**Om du har glömt att ta Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN**
Om du har glömt att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg. Om du inte kommer ihåg det förrän det är dags för nästa dos, ta då inte den glömda dosen utan fortsätt enligt det vanliga doseringsschemat. Ta inte dubbla doser av detta läkemedel under en och samma dag.

**Om du slutar att ta Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN**
Fortsätt att ta detta läkemedel så länge din läkare ordinerar det, så att du kan ha fortsatt kontroll på ditt blodsocker. Du bör inte sluta att ta detta läkemedel utan att tala med läkare först. Om du slutar ta Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN kan ditt blodsocker komma att stiga igen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

SLUTA ta Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN och kontakta läkare omedelbart om du märker någon av följande allvarliga biverkningar:

- Svår och ihållande smärta i buken (magen) som kan stråla ut i ryggen, med eller utan illamående och kräkningar, eftersom dessa kan vara tecken på en inflammerad bukspottkörtel (pankreatit).

Sitagliptin/metforminhydroklorid kan orsaka den mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 användare av 10 000), men mycket allvarliga biverkningen laktatacidos (se avsnittet "Varningar och försiktighet"). Om detta händer dig måste du **sluta ta Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN och genast kontakta läkare eller närmaste sjukhus** eftersom laktatacidos kan leda till koma.

Om du får en allvarlig allergisk reaktion (ingen känd frekvens), såsom utslag, nässelfeber, blåsor på huden/fjällande hud och svullnad av ansikte, läppar, tunga och svalg som kan orsaka andnings- eller sväljsvårigheter, sluta ta detta läkemedel och kontakta din läkare omedelbart. Din läkare kan skriva ut ett läkemedel för att behandla din allergiska reaktion och ett annat läkemedel för din diabetes.

En del patienter som har behandlats med metformin och tilläggsbehandling med sitagliptin har upplevt följande biverkningar:
Vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 10 användare): lågt blodsocker, illamående, väderspänning, kräkningar
Mindre vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 100 användare): magsmärta, diarré, förstoppning, dåsighet

En del patienter har upplevt diarré, illamående, väderspänning, förstoppning, magsmärta eller kräkningar då de börjat med behandling med sitagliptin och metformin tillsammans (rapporterad frekvens: vanliga).

En del patienter har upplevt följande biverkningar när de tagit detta läkemedel i kombination med en sulfonureid såsom glimepirid:
Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare): lågt blodsocker
Vanliga: förstoppning

En del patienter har upplevt följande biverkningar när de tagit detta läkemedel i kombination med pioglitazon:
Vanliga: svullna händer och ben

En del patienter har upplevt följande biverkningar när de tagit detta läkemedel i kombination med insulin:
Mycket vanliga: lågt blodsocker
Mindre vanliga: muntorrhet, huvudvärk

En del patienter har upplevt följande biverkningar i kliniska studier när de tagit enbart sitagliptin (en av substanserna i Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN), eller vid uppföljning efter godkännandet, vid användning av sitagliptin/metforminhydroklorid eller sitagliptin enbart eller i kombination med andra diabetesläkemedel:
Vanliga: lågt blodsocker, huvudvärk, övre luftvägsinfektion, täppt eller rinnande näsa och halsont, artros, smärta i armar eller ben
Mindre vanliga: yrsel, förstoppning, klåda
Sällsynta: minskat antal blodplättar
Ingen känd frekvens: njurbesvär (som ibland kräver dialys), kräkningar, ledvärk, muskelsmärta, ryggsmärta, interstitiell lungsjukdom, bullös pemfigoid (en sorts blåsor i huden)

En del patienter har upplevt följande biverkningar när de tagit enbart metformin:
Mycket vanliga: illamående, kräkningar, diarré, magsmärta och aptitförlust. Dessa symtom kan uppkomma när du börjar ta metformin och försvinner vanligtvis.
Vanliga: metallsmak i munnen

Mycket sällsynta: minskade vitamin $B_{12}$-nivåer, hepatit (inflammation i levern), nässelutslag, hudrodnad (utslag) eller klåda.

**Rapportering av biverkningar**
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.
Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 ºC.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

**Innehållsdeklaration**
- De aktiva substanserna är sitagliptin och metformin.
  - Varje Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/850 mg filmdragerad tablett innehåller sitagliptinfumarat motsvarande 50 mg sitagliptin och 850 mg metforminhydroklorid.
  - Varje Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/1 000 mg filmdragerad tablett (tablett) innehåller sitagliptinfumarat motsvarande 50 mg sitagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

- Övriga innehållsämnen är:
  - Tablettkärna: hydroxipropylcellulosa (E463), kalciumvätefosfat (E341), krospovidon (E1202), hydrogenerad ricinolja, glyceroldibehenat, magnesiumstearat (E470b)
  - Filmdragering: hypromellos, hydroxipropylcellulosa (E463), titandioxid (E171) talk (E553b), stearinsyra, röd järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172).

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**
- Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter: kapselformade, rosa filmdragerade tabletter, dimensioner ca 20 mm x 10 mm x 6 mm, märkta "SC1" på ena sidan.
- Sitagliptin/Metforminhydroklorid SUN 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter: Bruna till rödbruna, kapselformade filmdragerade tabletter, dimensioner ca 22 mm x 11 mm x 7 mm, märkta "SC7" på ena sidan.

HDPE-burk med torkmedel av silikagel/kol.
Förpackningsstorlekar om 28 och 56 filmdragerade tabletter i burk med barnskyddande förslutning eller 200 tabletter i burk med skruvlock.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning**
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Nederländerna

**Tillverkare**
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Nederländerna

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr. 124
Cluj-Napoca, 400632
Rumänien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/**
**Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/**
**Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/**
**Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/**
**Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/
Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

**Deutschland**
Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
Tel. +49 (0) 214 40399 0

**España**
Sun Pharma Laboratorios, S.L.
Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona
España
tel. +34 93 342 78 90

**France**
Sun Pharma France
11-15, Quai de Dion Bouton
92800 Puteaux
France
Tel. +33 1 41 44 44 50

**Italia**
Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 3
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

**Polska**
Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa
Polska
Tel. +48 22 642 07 75

**România**
Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124

Cluj-Napoca, Judeţul Cluj
România
Tel. +40 (264) 501 500

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Sun Pharma UK Limited
6-9 The Square
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1FW
United Kingdom
Tel. +44 (0) 208 848 8688

**Denna bipacksedel ändrades senast** {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.