

 3. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Sitagliptin/Metformin "Zentiva", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32135

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sitagliptin/Metformin "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

50 mg/850 mg

Hver tablet indeholder sitagliptinhydrochloridmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid.

50 mg/1000 mg

Hver tablet indeholder sitagliptinhydrochloridmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 1000 mg metforminhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

50 mg/850 mg

Ovale, bikonvekse ca. 20,5×9,5 mm, rosa, præget med ”S476” på en side og glat på den anden.

50 mg/1000 mg

Ovale, bikonvekse ca. 21,5×10,0 mm, brune, præget med ”S477” på en side og glat på den anden.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til voksne patienter med type 2-diabetes mellitus:

Sitagliptin/Metformin "Zentiva" er indiceret som supplement til diæt og motion til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin alene eller hos de patienter, som allerede er i behandling med en kombination af sitagliptin og metformin.

Sitagliptin/Metformin "Zentiva" er indiceret som supplement til diæt og motion i kombination med et sulfonylurinstof (dvs. tripel kombinationsbehandling) hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin og sulfonylurinstof.

Sitagliptin/Metformin "Zentiva" er indiceret som tripel kombinationsbehandling sammen med en peroxisom proliferator- aktiveret receptor-gamma (PPAR)-agonist (dvs. et thiazolidinedione) som supplement til diæt og motion hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin og en PPAR-agonist.

Sitagliptin/Metformin "Zentiva" er også indiceret som tillægsbehandling til insulin (dvs. tripel kombinationsbehandling) som supplement til diæt og motion til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter, når stabil dosering af insulin og metformin alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Doseringen af antihyperglykæmisk behandling med Sitagliptin/Metformin "Zentiva" bør individualiseres på basis af patientens aktuelle regime, effektivitet og tolerabilitet, uden at den maksimale anbefalede daglige dosis på 100 mg sitagliptin overskrides.

***Voksne med normal nyrefunktion (GFR ≥ 90 ml/min)***

Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på maksimal tolereret dosis af metformin- monoterapi

Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på metformin alene, bør den normale startdosis doseres som 50 mg sitagliptin to gange daglig (100 mg i alt pr. dag) plus den dosis metformin, som allerede tages.

Til patienter, der skifter fra samtidig administration af sitagliptin og metformin

Til patienter, der skifter fra samtidig administration af sitagliptin og metformin, bør Sitagliptin/Metformin "Zentiva" initieres med den dosis af sitagliptin og metformin, som allerede tages.

Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på dual kombinationsbehandling med den maksimalt tolererede dosis af metformin og et sulfonylurinstof

Dosis bør doseres som sitagliptin 50 mg to gange daglig (100 mg i alt pr. dag), og metformin bør gives i en dosis svarende til den, som allerede tages. Når Sitagliptin/Metformin "Zentiva" anvendes sammen med et sulfonylurinstof, kan en lavere dosis af sulfonylurinstoffet være nødvendig for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på dual kombinationsbehandling med den maksimalt tolererede dosis af metformin og en PPAR-agonist

Dosis bør doseres som sitagliptin 50 mg to gange daglig (100 mg i alt pr. dag), og metformin bør gives i en dosis svarende til den, som allerede tages.

Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på dual kombinationsbehandling med insulin og den maksimalt tolererede dosis af metformin

Dosis bør doseres som sitagliptin 50 mg to gange daglig (100 mg i alt pr. dag), og metformin bør gives i en dosis svarende til den, som allerede tages. Når Sitagliptin/Metformin "Zentiva" anvendes sammen med insulin, kan det være nødvendigt at nedsætte insulindosis for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Til de forskellige metformindoser findes Sitagliptin/Metformin "Zentiva" i styrker på 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid eller 1000 mg metforminhydrochlorid.

Patienterne bør fortsætte med den anbefalede diæt med et hensigtsmæssigt indtag af kulhydrater i løbet af dagen.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate [GFR] ≥ 60 ml/min). GFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige præparater iværksættes og derefter mindst én gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige metformindosis skal helst fordeles på 2-3 doser. Faktorer, som kan øge risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), skal gennemgås, inden påbegyndelse af metforminbehandling overvejes hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Hvis der ikke findes en passende styrke af Sitagliptin/Metformin "Zentiva", bør enkeltstofferne anvendes enkeltvist i stedet for fastdosis-kombinationen.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **GFR ml/min** | **Metformin** | **Sitagliptin** |
| 60-89 | Den maksimale daglige dosis er 3.000 mg. Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med tiltagende nedsættelse af nyrefunktionen. | Den maksimale daglige dosis er 100 mg. |
| 45-59 | Den maksimale daglige dosis er 2.000 mg. Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis. | Den maksimale daglige dosis er 100 mg. |
| 30-44 | Den maksimale daglige dosis er 1.000 mg. Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis. | Den maksimale daglige dosis er 50 mg. |
| < 30 | Metformin er kontraindiceret. | Den maksimale daglige dosis er 25 mg. |

*Nedsat leverfunktion*

Sitagliptin/Metformin "Zentiva" må ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Da metformin og sitagliptin udskilles via nyrerne, bør Sitagliptin/Metformin "Zentiva" anvendes med forsigtighed efterhånden som alderen stiger. Monitorering af nyrefunktionen er nødvendig for at forhindre metforminassocieret laktacidose, især hos ældre (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Pædiatrisk population*

Sitagliptin/Metformin "Zentiva" må ikke anvendes til børn og unge i alderen 10 til 17 år på grund af utilstrækkelig virkning. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. Sitagliptin/Metformin "Zentiva" er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter under 10 år.

**Administration**

Sitagliptin/Metformin "Zentiva" bør gives to gange daglig sammen med et måltid for at reducere de gastrointestinale bivirkninger, som metformin er forbundet med.

**4.3 Kontraindikationer**

Sitagliptin/Metformin "Zentiva" er kontraindiceret hos patienter med:

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4 og 4.8).
* Enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktacidose, diabetisk ketoacidose).
* Diabetisk prækoma.
* Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).
* Akutte tilstande med risiko for ændring af nyrefunktionen såsom:
	+ Dehydrering
	+ Svær infektion
	+ Shock
	+ Intravaskulær administration af iodholdige kontraststoffer (se pkt. 4.4)
* Akut eller kronisk sygdom, som kan medføre vævshypoxi såsom:
	+ Hjerte- eller respirationssvigt
	+ Nyligt myokardieinfarkt
	+ Shock
* Leverinsufficiens.
* Akut alkoholforgiftning, alkoholisme.
* Amning.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generelt

Sitagliptin/Metformin "Zentiva" bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes og må ikke anvendes til behandling af diabetisk ketoacidose.

Akut pankreatitis

Brug af DPP-4-hæmmere er sat i forbindelse med en risiko for udvikling af akut pankreatitis. Patienterne bør informeres om det karakteristiske symptom for akut pankreatitis: vedvarende svære mavesmerter. Resolution af pankreatitis er set efter seponering af sitagliptin (med eller uden understøttende behandling), men der er indberettet meget sjældne tilfælde af nekrotiserende eller hæmoragisk pankreatitis og/eller død. Hvis der er mistanke om pankreatitis, bør Sitagliptin/Metformin "Zentiva" og andre potentielt suspekte lægemidler seponeres, og hvis mistanken om akut pankreatitis bekræftes, må behandlingen med Sitagliptin/Metformin "Zentiva" ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med pankreatitis i anamnesen.

Laktacidose

Laktacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktacidose.

Patienterne skal informeres om, at i tilfælde af dehydrering (alvorlig opkastning, diarré, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal metforminbehandlingen afbrydes midlertidigt, og at det anbefales, at de kontakter en læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose omfatter stort alkoholforbrug, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage metformin og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktacidose. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet (< 7,35), forhøjet laktatniveau i blodet (> 5 mmol/l) samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

Nyrefunktionen

GFR skal bestemmes inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter (se pkt. 4.2). Sitagliptin/Metformin "Zentiva" er kontraindiceret hos patienter med GFR < 30 ml/min, og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

Hypoglykæmi

Patienter, der får Sitagliptin/Metformin "Zentiva" sammen med et sulfonylurinstof eller sammen med insulin, har øget risiko for at få hypoglykæmi. Derfor kan det være nødvendigt at reducere dosis af sulfonylurinstof eller insulin.

Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring er der blevet rapporteret om alvorlige overfølsomhedsreaktioner hos patienter, der er blevet behandlet med sitagliptin. Disse reaktioner omfatter anafylaksi, angioødem og eksfoliative hudsygdomme, herunder Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaktioner startede inden for de første 3 måneder efter initiering af behandling med sitagliptin, hvor enkelte rapporter forekom efter første dosis. Hvis der er mistanke om en overfølsomhedsreaktion, bør Sitagliptin/Metformin "Zentiva" seponeres, andre mulige årsager til hændelsen vurderes, og alternativ diabetesbehandling igangsættes (se pkt. 4.8).

Bulløs pemfigoid

Efter markedsføring er der rapporteret om bulløs pemfigoid hos patienter, der tog DPP-4-hæmmere inklusiv sitagliptin. Hvis der er mistanke om bulløs pemfigoid, skal Sitagliptin/Metformin "Zentiva" seponeres.

Kirurgi

Behandling med Sitagliptin/Metformin "Zentiva" skal afbrydes på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi og må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil.

Administration af iodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og en øget risiko for laktacidose. Behandling med Sitagliptin/Metformin "Zentiva" skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil (se pkt. 4.3 og 4.5).

Ændring i klinisk status hos patienter med tidligere velbehandlet type 2-diabetes

En patient med type 2-diabetes, der tidligere var velbehandlet på Sitagliptin/Metformin "Zentiva", og som udvikler unormale laboratorieværdier eller klinisk sygdom (især vagt eller uklart defineret sygdom) bør vurderes hurtigt med henblik på tegn på ketoacidose eller laktacidose. Vurderingen bør inkludere måling af serumelektrolytter og ketoner, blodglucose og hvis indiceret, blod-pH, laktat, pyruvat og metforminkoncentration. Hvis acidose i en eller anden form forekommer, skal behandlingen stoppes omgående, og andre hensigtsmæssige og korrigerende handlinger initieres.

B12-vitaminmangel

Metformin kan reducere niveauet af B12-vitamin i serum. Risikoen for et lavt B12-vitaminniveau stiger med stigende metformindosis, behandlingsvarighed og/eller hos patienter med risikofaktorer, der er kendte for at medføre B12-vitaminmangel. Ved mistanke om B12-vitaminmangel (såsom anæmi eller neuropati) skal niveauet af B12-vitamin i serum monitoreres. Periodisk monitorering af B12-vitamin kan være nødvendig hos patienter med risikofaktorer for B12-vitaminmangel. Metforminbehandling skal fortsætte så længe, det kan tåles og ikke er kontraindiceret, og hensigtsmæssig korrigerende behandling for B12-vitaminmangel gives i overensstemmelse med gældende kliniske retningslinjer.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig administration af multiple doser af sitagliptin (50 mg to gange daglig) og metformin (1.000 mg to gange daglig) ændrede ikke hverken sitagliptins eller metformins farmakokinetik betydeligt hos patienter med type 2-diabetes.

Der er ikke udført farmakokinetiske interaktionsundersøgelser med Sitagliptin/Metformin "Zentiva", men sådanne undersøgelser er udført med de enkelte aktive stoffer, sitagliptin og metformin.

Samtidig brug frarådes

*Alkohol*

Alkoholintoksikation er forbundet med en øget risiko for laktacidose, især i tilfælde af faste, fejlernæring eller leverinsufficiens.

*Iodholdige kontrastmidler*

Behandlingen med Sitagliptin/Metformin "Zentiva" skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og først genoptages mindst 48 timer herefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil (se pkt. 4.3 og 4.4).

Kombinationsbehandlinger, der kræver forholdsregler før anvendelse

Visse lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktacidose, f.eks. NSAID’er, herunder selektive cyklooxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II- receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Ved initiering eller brug af sådanne præparater i kombination med metformin skal nyrefunktionen monitoreres tæt.

Samtidig anvendelse af lægemidler, der påvirker det fælles tubulære transportsystem involveret i den renale elimination af metformin (f.eks organisk kationtransportør-2 [OCT2] / multidrug og toksin ekstrusion [MATE]-hæmmere såsom ranolazin, vandetanib, dolutegravir og cimetidin), kan øge den systemiske eksponering for metformin og kan øge risikoen for laktacidose. Overvej fordele og risici ved samtidig anvendelse. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol, dosisjustering inden for det anbefalede dosisområde samt ændring af diabetesbehandlingen skal overvejes, når sådanne lægemidler administreres samtidigt.

Glukokortikoider (givet systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har en selvstændig hyperglykæmisk virkning. Patienten bør informeres herom, og monitorering af blodglucose bør udføres hyppigere især ved start af behandling med sådanne lægemidler. Hvis det er nødvendigt, bør doseringen af det antihyperglykæmiske lægemiddel justeres under behandling med det andet lægemiddel og ved seponering af dette.

ACE-hæmmere sænker blodglucoseniveauet. Hvis det er nødvendigt, bør doseringen af det antihyperglykæmiske lægemiddel justeres under behandling med det andet lægemiddel og ved seponering af dette.

Andre lægemidlers indvirkning på sitagliptin

*In vitro* og kliniske data, som er beskrevet nedenfor, tyder på, at risikoen for interaktioner af klinisk betydning mellem lægemidler, der administreres samtidigt, er lav.

*In vitro*-undersøgelser tyder på, at CYP3A4 primært er ansvarlig for sitagliptins begrænsede metabolisme, og at CYP2C8 medvirker hertil. Hos patienter med normal nyrefunktion spiller metabolisme, inklusiv metabolismen via CYP3A4, kun en lille rolle i sitagliptin-clearance. Metabolisme kan derimod spille en mere betydningsfuld rolle ved eliminationen af sitagliptin ved svær nyreinsufficiens eller nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Derfor kan potente CYP3A4-hæmmere (dvs. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycin) muligvis ændre sitagliptins farmakokinetik hos patienter med svær nyreinsufficiens eller ESRD. Virkningen af potente CYP3A4-hæmmere hos patienter med nyreinsufficiens er ikke vurderet i en klinisk undersøgelse.

*In vitro*-transportundersøgelser har vist, at sitagliptin er et substrat for p-glykoprotein og organisk aniontransporter-3 (OAT3). OAT3-medieret transport af sitagliptin hæmmes *in vitro* af probenecid, selvom risikoen for klinisk relevante interaktioner anses for at være lav. Samtidig administration af OAT3-hæmmere er ikke vurderet *in vivo*.

*Ciclosporin:* Der er udført en undersøgelse til vurdering af ciclosporins (en potent hæmmer af p- glykoprotein) effekt på sitagliptins farmakokinetik. Samtidig administration af en enkelt oral 100 mg dosis sitagliptin og en enkelt oral 600 mg dosis ciclosporin øgede sitagliptins AUC og Cmax med henholdsvis ca. 29 % og 68 %. Disse ændringer i sitagliptins farmakokinetik blev ikke vurderet til at have klinisk relevans. Sitagliptins renale clearance ændredes ikke betydeligt. Der forventes derfor ingen betydende interaktioner med andre p-glykoproteinhæmmere.

Sitagliptins indvirkning på andre lægemidler

*Digoxin*

Sitagliptin havde en lille effekt på digoxinkoncentrationen i plasma. Efter administration af 0,25 mg digoxin samtidig med 100 mg sitagliptin daglig i 10 dage øgedes plasma AUC for digoxin gennemsnitligt med 11 % og plasma Cmax med gennemsnitligt 18 %. Der anbefales ingen dosisjustering af digoxin. Patienter, der har risiko for digoxinforgiftning, bør dog monitoreres for dette, når sitagliptin og digoxin administreres samtidigt.

*In vitro-*data tyder på, at sitagliptin hverken hæmmer eller inducerer CYP450-isoenzymer. I kliniske undersøgelser ændrede sitagliptin ikke farmakokinetikken for metformin, glyburid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller orale kontraceptiva betydeligt. Dette giver in vivoevidens for lav tilbøjelighed til at forårsage interaktion med substrater for CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og organisk kationtransportør (OCT). Sitagliptin kan være en svag hæmmer af p-glykoprotein *in vivo*.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelig dokumentation fra anvendelse af sitagliptin til gravide. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3).

En begrænset mængde data antyder, at anvendelse af metformin til gravide kvinder ikke er forbundet med øget risiko for medfødte misdannelser. Dyreforsøg med metformin viser ikke skadelige virkninger for graviditet, embryoets eller fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Sitagliptin/Metformin "Zentiva" bør ikke anvendes under graviditet. Hvis en patient ønsker at blive gravid eller bliver gravid, bør behandlingen seponeres, og patienten bør skifte til insulinbehandling så snart som muligt.

Amning

Der er ikke udført undersøgelser på diegivende dyr med de kombinerede aktive stoffer i dette lægemiddel. I undersøgelser med de individuelle aktive stoffer udskilles både sitagliptin og metformin i mælken hos diegivende rotter. Metformin udskilles i små mængder i human mælk. Det er ukendt, om sitagliptin udskilles i human mælk. Sitagliptin/Metformin "Zentiva" må derfor ikke anvendes til kvinder, der ammer (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Data fra dyreforsøg viser ingen virkning af sitagliptinbehandling på fertiliteten hos hanner og hunner. Der findes ikke humane data.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Sitagliptin/Metformin "Zentiva" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved bilkørsel og betjening af maskiner bør der dog tages hensyn til, at svimmelhed og søvnighed er rapporteret med sitagliptin.

Desuden bør patienter advares om risikoen for hypoglykæmi, når Sitagliptin/Metformin "Zentiva" anvendes sammen med et sulfonylurinstof eller sammen med insulin.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Der er ikke udført behandlingsmæssige kliniske studier med Sitagliptin/Metformin "Zentiva"-tabletter, men Sitagliptin/Metformin "Zentiva"-bioækvivalens er blevet påvist, når det gives sammen med sitagliptin og metformin (se pkt. 5.2). Alvorlige bivirkninger herunder pankreatitis og overfølsomhedsreaktioner er rapporteret. Der er blevet rapporteret om hypoglykæmi i kombination med sulfonylurinstof (13,8 %) og insulin (10,9 %)

*Bivirkningstabel*Sitagliptin og metformin

Bivirkningerne ses nedenfor som MedDRA-termer inddelt i systemorganklasse og absolut frekvens (Tabel 1). Frekvenserne defineres som: Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1: Bivirkningsfrekvens identificeret i placebokontrollerede kliniske undersøgelser med sitagliptin og metformin-monoterapi og efter markedsføring**

|  |  |
| --- | --- |
| **Bivirkning** | **Bivirkningsfrekvens** |
|  |  |
| **Blod og lymfesystem** |
| Trombocytopeni | Sjælden |
|  |
| **Immunsystemet** |  |
| Overfølsomhedsreaktioner herunder anafylaktiske reaktioner\*,**†** | Frekvens ikke kendt |
|  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  |
| Hypoglykæmi**†** | Almindelig |
| B12-vitaminunderskud/-mangel† | Almindelig |
|  |  |
| **Nervesystemet** |  |
| Døsighed | Ikke almindelig |
|  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |
| Interstitiel lungesygdom\* | Frekvens ikke kendt |
|  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  |
| Diarré | Ikke almindelig |
| Kvalme | Almindelig |
| Flatulens | Almindelig |
| Obstipation | Ikke almindelig |
| Øvre abdominalsmerter | Ikke almindelig |
| Opkastning | Almindelig |
| Akut pankreatitis\*,**†**,‡ | Frekvens ikke kendt |
| Letal og ikke-letal hæmoragisk og nekrotiserende pankreatitis\*,**†** | Frekvens ikke kendt |
|  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |
| Pruritus\* | Ikke almindelig |
| Angioødem\*,**†** | Frekvens ikke kendt |
| Udslæt\*,**†** | Frekvens ikke kendt |
| Urticaria\*,**†** | Frekvens ikke kendt |
| Kutan vaskulitis\*,**†** | Frekvens ikke kendt |
| Eksfoliative hudsygdomme herunder Stevens- Johnsons syndrom\*,**†** | Frekvens ikke kendt |
| Bulløs pemfigoid\* | Frekvens ikke kendt |
|  |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |
| Artralgi\* | Frekvens ikke kendt |
| Myalgi\* | Frekvens ikke kendt |
| Ekstremitetssmerter\* | Frekvens ikke kendt |
| Rygsmerter\* | Frekvens ikke kendt |
| Artropati\* | Frekvens ikke kendt |
|  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |
| Nedsat nyrefunktion\* | Frekvens ikke kendt |
| Akut nyresvigt\* | Frekvens ikke kendt |

\* Bivirkninger identificeret ved bivirkningsovervågning efter markedsføring.

**†** Se pkt. 4.4.

‡ Se det kardiovaskulære sikkerhedsstudie TECOSnedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nogle bivirkninger blev observeret hyppigere i undersøgelser med sitagliptin i kombination med metformin og andre antidiabetika end i undersøgelser med sitagliptin og metformin-monoterapi. Disse omfattede hypoglykæmi (frekvens: Meget almindelig med sulfonylurinstoffer eller insulin), obstipation (almindelig med sulfonylurinstoffer), perifert ødem (almindelig med pioglitazon) og hovedpine og mundtørhed (ikke almindelig med insulin).

*Sitagliptin*

I monoterapiundersøgelser af sitagliptin 100 mg en gang daglig alene sammenlignet med placebo er der rapporteret om følgende bivirkninger: Hovedpine, hypoglykæmi, obstipation og svimmelhed.

De bivirkninger, som forekom hos mindst 5 % af disse patienter, og som blev rapporteret uanset kausal sammenhæng, inkluderede øvre luftvejsinfektion og nasopharyngitis. Desuden er osteoarthritis og ekstremitetssmerter rapporteret med frekvensen ikke almindelig (> 0,5 % højere hos de brugere, der fik sitagliptin, end i kontrolgruppen).

*Metformin*

Symptomer fra mave-tarm-kanalen blev rapporteret med frekvensen meget almindelig i kliniske undersøgelser og ved brug af metformin efter markedsføring. Symptomer fra mave-tarm-kanalen som kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter og appetitløshed forekommer hyppigst i forbindelse med initiering af behandlingen og forsvinder spontant i de fleste tilfælde. Yderligere bivirkninger, der er associeret med metformin, omfatter metallisk smag i munden (almindelig); laktacidose, leverinsufficiens, hepatitis, urticaria, erythema og pruritus (meget sjælden).

Frekvenserne er baseret på information fra produktresuméer for metformin, der er tilgængelige i EU.

Pædiatrisk population

I kliniske studier med Sitagliptin/Metformin "Zentiva"hos pædiatriske patienter med type 2-diabetes mellitus i alderen 10 til 17 år var bivirkningsprofilen generelt sammenlignelig med den, der blev set hos voksne. Hos pædiatriske patienter, som fik eller som ikke fik insulin som baggrundsbehandling, blev sitagliptin forbundet med en øget risiko for hypoglykæmi.

*Kardiovaskulært sikkerhedsstudie TECOS*

TECOS-studiet (The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) inkluderede 7.332 patienter, som blev behandlet med sitagliptin 100 mg daglig (eller 50 mg daglig, hvis eGFR ved *baseline* var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m2), og 7.339 patienter, som fik placebo, i *intention to treat*-populationen. Begge behandlinger blev givet som supplement til standardbehandling målrettet de regionale standarder for HbA1c og kardiovaskulære risikofaktorer. Den samlede incidens af alvorlige bivirkninger hos patienter i sitagliptin-armen var den samme som hos patienter i placebo- armen.

I intention to treat-populationen var incidensen af svær hypoglykæmi blandt patienter, som fik insulin og/eller et sulfonylurinstof ved *baseline*, 2,7 % hos patienter i sitagliptin-armen og 2,5 % hos patienter i placebo-armen. Blandt patienter, som ikke fik insulin og/eller et sulfonylurinstof ved *baseline*, var incidensen af svær hypoglykæmi 1,0 % i sitagliptin-armen og 0,7 % i placebo-armen. Incidensen af bekræftede tilfælde af pankreatitis var 0,3 % i sitagliptin-armen og 0,2 % i placebo-armen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

I kontrollerede kliniske studier med raske personer blev enkeltdoser på op til 800 mg sitagliptin administreret. Minimale forlængelser af QTc-intervallet blev observeret i et studie med en 800 mg dosis sitagliptin, men blev ikke anset for at være klinisk relevante. Der er ingen erfaring med doser over 800 mg i kliniske studier. I Fase-I flerdosisstudier blev der ikke observeret dosisrelaterede kliniske bivirkninger med sitagliptin ved doser op til 600 mg/dag i perioder op til 10 dage og 400 mg/dag i perioder op til 28 dage.

En stor overdosis metformin (eller samtidigt forekommende risiko for laktacidose) kan føre til laktacidose, som kræver akut lægehjælp og behandling på hospital. Den mest effektive måde at fjerne laktat og metformin på er ved hæmodialyse.

I kliniske studier blev ca. 13,5 % af dosis fjernet i løbet af en hæmodialysesession på 3-4 timer. Forlænget hæmodialyse kan overvejes, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt. Det vides ikke, om sitagliptin er dialyserbart ved peritonealdialyse.

I tilfælde af overdosering er det hensigtsmæssigt at benytte de sædvanlige understøttende forholdsregler, f.eks. fjerne uabsorberet materiale fra mave-tarmkanalen, sørge for klinisk monitorering (inklusiv elektrokardiogram) og igangsætte understøttende behandling om nødvendigt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, kombinationer af orale blodglucosesænkende midler, ATC-kode: A10BD07.

Sitagliptin/Metformin "Zentiva" er en kombination af to antihyperglykæmiske lægemidler med komplementære virkningsmekanismer til forbedring af glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes: Sitagliptin, en dipeptidylpeptidase-4-hæmmer (DPP-4), og metforminhydrochlorid, der tilhører biguanidklassen.

**Sitagliptin**

Virkningsmekanisme

Sitagliptinhydrochlorid er en oralt aktiv, potent og højselektiv hæmmer af DPP-4-enzymet til behandling af type 2-diabetes. DPP-4-hæmmerne er en klasse af præparater, der virker som inkretinenhancers. Ved at hæmme DPP-4-enzymet øger sitagliptin niveauerne for de to kendte aktive inkretinhormoner, glucagonlignende peptid 1 (GLP-1) og glucoseafhængigt insulinotropt polypeptid (GIP). Inkretinerne er en del af et endogent system, som er involveret i den fysiologiske regulering af glucosehomøostase. Når blodglucosekoncentrationen er normal eller forhøjet, bevirker GLP-1 og GIP en øget insulinsyntese og frigørelse af insulin fra de pankreatiske betaceller. Desuden sænker GLP-1 glucagonsekretionen fra pankreatiske alfaceller, som fører til reduceret hepatisk glucoseproduktion.

Når blodglucosekoncentrationen er lav, ses der ikke en stimulering af insulinfrigørelse og hæmning af glucagonsekretionen. Sitagliptin er en potent og høj-selektiv hæmmer af enzymet DPP-4 og hæmmer ikke de nært beslægtede enzymer DPP-8 eller DPP-9 ved terapeutiske koncentrationer. Sitagliptin adskiller sig i kemisk struktur og farmakologisk virkning fra GLP-1-analoger, insulin, sulfonylurinstoffer eller meglitinider, biguanider, peroxisom-proliferatoraktiverede receptorgammaagonister (PPARγ), alfaglucosidasehæmmere og amylinanaloger.

I en to-dages undersøgelse med raske forsøgspersoner øgede sitagliptin alene den aktive GLP-1- koncentration, hvorimod metformin alene øgede den aktive og totale GLP-1-koncentration i tilsvarende grad. Samtidig administration af sitagliptin og metformin havde en additiv effekt på den aktive GLP-1-koncentration. Sitagliptin, men ikke metformin, øgede den aktive GIP-koncentration.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sitagliptin forbedrede totalt set den glykæmiske kontrol, når det blev givet som monoterapi eller som kombinationsbehandling hos voksne patienter med type 2-diabetes.

I kliniske studier forbedrede sitagliptin som monoterapi den glykæmiske kontrol ved signifikant reduktion af hæmoglobin A1c (HbA1c) samt faste- og postprandial glucose. Reduktionen i faste-plasma-glucose (FPG) blev observeret efter 3 uger, det første tidspunkt hvor FPG blev målt. Incidensen af hypoglykæmi hos patienter, der blev behandlet med sitagliptin, var den samme som for placebo. Kropsvægten steg ikke i forhold til *baseline* ved behandling med sitagliptin. Forbedring af surrogatmarkører for betacellefunktionen, inklusive HOMA-β (homøostatisk modelvurdering af β- cellefunktionen), proinsulin/insulin-ratio samt resultater fra en frequently sampled meal tolerance testblev observeret.

Undersøgelser af sitagliptin i kombination med metformin

I en 24-ugers placebokontrolleret klinisk undersøgelse til vurdering af effekt og sikkerhed ved sitagliptin 100 mg en gang daglig som supplement til metformin gav sitagliptin signifikant forbedring af glykæmiske parametre sammenlignet med placebo. Ændring i kropsvægt i forhold til *baseline* var den samme for patienter, der blev behandlet med sitagliptin i forhold til placebo. I denne undersøgelse var incidensen af hypoglykæmi den samme, som blev rapporteret for patienter, der var blevet behandlet med sitagliptin eller placebo.

I en 24-ugers placebokontrolleret faktoriel undersøgelse af initialbehandling gav sitagliptin 50 mg to gange daglig i kombination med metformin (500 mg eller 1.000 mg to gange daglig) en signifikant forbedring af glykæmiske parametre sammenlignet med begge former for monoterapi . Reduktionen i kropsvægt ved en kombination af sitagliptin og metformin var den samme som den, der blev observeret med metformin alene eller placebo. Der var ingen ændring i forhold til *baseline* for patienter, der fik sitagliptin alene. Incidensen af hypoglykæmi var den samme på tværs af behandlingsgrupperne.

Undersøgelse af sitagliptin i kombination med metformin og et sulfonylurinstof

En 24-ugers placebokontrolleret undersøgelse blev designet til at vurdere effekt og sikkerhed af sitagliptin (100 mg en gang daglig) som supplement til glimepirid (alene eller i kombination med metformin). Sitagliptin som supplement til glimepirid og metformin gav signifikante forbedringer af glykæmiske parametre. Patienter, der blev behandlet med sitagliptin, havde en moderat vægtøgning (+1,1 kg) sammenlignet med de patienter, der fik placebo.

Undersøgelse af sitagliptin i kombination med metformin og en PPARγ-agonist

Et 26-ugers placebokontrolleret studie blev designet til at evaluere sitagliptins effekt og sikkerhed (100 mg en gang daglig) som supplement til kombinationen pioglitazon og metformin. Sitagliptin som supplement til pioglitazon og metformin forbedrede de glykæmiske parametre signifikant. Ændring i kropsvægt i forhold til *baseline* var den samme hos patienter, der blev behandlet med sitagliptin og hos patienter, der fik placebo. Incidensen af hypoglykæmi var også den samme hos sitagliptinbehandlede og placebobehandlede patienter.

Undersøgelse af sitagliptin i kombination med metformin og insulin

En 24-ugers placebokontrolleret undersøgelse blev designet til at evaluere effekt og sikkerhed af sitagliptin (100 mg en gang daglig) som supplement til insulin (ved stabil dosis i mindst 10 uger) med eller uden metformin (mindst 1.500 mg). Hos patienter, der tog forblandet insulin, var den gennemsnitlige daglige dosis 70,9 E/dag. Hos patienter, der tog ikke-forblandet insulin (middellangtidsvirkende/langtidsvirkende), var den gennemsnitlige daglige dosis 44,3 E/dag. Data fra 73 % af de patienter, som tog metformin, fremgår af tabel 2. Tillæg af sitagliptin til insulin gav signifikante forbedringer i de glykæmiske parametre. Med hensyn til kropsvægt var der ingen ændring af betydning i forhold til *baseline* i nogen af grupperne.

### Tabel 2: HbA1c resultater i placebokontrollerede undersøgelser af kombinationsbehandling med sitagliptin og metformin**\***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Undersøgelse** | **Gennemsnitlig *baseline* HbA1c (%)** | **Gennemsnitlig ændring fra *baseline* HbA1c (%)** | **Placebokorrigeret gennemsnitlig ændring i HbA1c****(%)****(95 % CI)** |
| Sitagliptin 100 mg en gang daglig som supplement tilmetforminbehandling(N=453) | 8,0 | -0,7† | -0,7†,‡(-0,8, -0,5) |
| Sitagliptin 100 mg en gang daglig som supplement til glimepirid +metforminbehandling(N=115) | 8,3 | -0,6† | -0,9†,‡(-1,1, -0,7) |
| Sitagliptin 100 mg en gang daglig som supplement til igangværende behandling¶ med pioglitazon + metformin(N=152) | 8,8 | -1,2† | -0,7†,‡(-1,0; -0,5) |
| Sitagliptin 100 mg en gang daglig som supplement til igangværende insulin- + metforminbehandling(N=223) | 8,7 | -0,7§ | -0,5§,‡(-0,7; -0,4) |
| Initialbehandling (to gangedaglig): Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183) | 8,8 | -1,4† | -1,6†,‡(-1,8, -1,3) |
| Initialbehandling (to gange daglig):Sitagliptin 50 mg + metformin 1.000 mg (N=178) | 8,8 | -1,9† | -2,1†,‡(-2,3, -1,8) |

\* Population: alle behandlede patienter (analyse med henblik på behandling)

† Gennemsnit beregnet ved mindste kvadraters metode justeret for status for tidligere antihyperglykæmisk behandling og baseline-værdi.

‡ p<0,001 sammenlignet med placebo eller placebo + kombinationsbehandling.

% HbA1c (%) i 24. uge

¶ HbA1c (%) i 26. uge

§ Gennemsnit beregnet ved mindste kvadraters metode justeret for anvendelse af insulin ved besøg 1 (forblandet *versus* ikke- forblandet [middellangtidsvirkende eller langtidsvirkende]) og baseline-værdi.

I en 52-ugers undersøgelse af effekt og sikkerhed af tillægsbehandling med sitagliptin 100 mg en gang daglig eller glipizid (et sulfonylurinstof) til patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol i metforminmonoterapi, var sitagliptin sammenlignelig med glipizid mht. reduktion af HbA1c (-0,7 % gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* i uge 52, med *baseline*-HbA1c på ca. 7,5 % i begge grupper). Den gennemsnitligt anvendte glipiziddosis i sammenlignings-gruppen, var 10 mg daglig, og ca. 40 % af patienterne havde behov for en glipiziddosis på ≤ 5 mg/dag i hele undersøgelsesperioden. Imidlertid ophørte flere patienter i sitagliptingruppen end i glipizidgruppen med behandling på grund af manglende effekt. De patienter, der blev behandlet med sitagliptin, udviste et signifikant gennemsnitligt fald i kropsvægt i forhold til *baseline* sammenlignet med en signifikant vægtøgning hos patientgruppen, der fik glipizid (-1,5 *versus* +1,1 kg). I denne undersøgelse forbedredes proinsulin/insulinratioen, der er en markør for effektiviteten af insulinsyntese og -sekretion, med sitagliptin og forværredes med glipizidbehandling. Incidensen af hypoglykæmi i gruppen, som blev behandlet med sitagliptin, var signifikant lavere end i glipizidgruppen (4,9 % *versus* 32,0 %).

En 24-ugers placebokontrolleret undersøgelse med 660 patienter blev designet til at vurdere den insulinbesparende effekt og sikkerheden af sitagliptin (100 mg en gang daglig) som supplement til insulin glargin med eller uden metformin (mindst 1.500 mg) under optrapning af insulinbehandling. Blandt de patienter, som tog metformin, var HbA1c ved *baseline* 8,70 %, og insulindosis ved baselinevar 37 IE/dag. Patienterne blev instrueret i at titrere deres dosis af insulin glargin på basis af fasteglucose fra fingerprikmålinger. Blandt de patienter, som tog metformin, var stigningen i uge 24 i daglig insulindosis 19 IE/dag hos de patienter, der blev behandlet med sitagliptin, og 24 IE/dag hos de patienter, der blev behandlet med placebo. Reduktionen i HbA1c for de patienter, der blev behandlet med sitagliptin, metformin og insulin, var -1,35 % sammenlignet med -0,90 % for de patienter, der blev behandlet med placebo, metformin og insulin, en forskel på -0,45 % [95 % konfidensinterval: -0,62; -0,29]. Incidensen af hypoglykæmi var 24,9 % for de patienter, der blev behandlet med sitagliptin, metformin og insulin, og 37,8 % for de patienter, der blev behandlet med placebo, metformin og insulin. Forskellen skyldtes hovedsageligt en højere procentdel af patienter i placebogruppen, som oplevede 3 eller flere episoder med hypoglykæmi (9,1 *versus* 19,8 %). Der var ingen forskel i incidensen af svær hypoglykæmi.

Metformin

*Virkningsmekanisme*

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmisk virkning, som sænker både basal og postprandial plasmaglucose. Det stimulerer ikke insulinudskillelsen og medfører derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin virker via tre mekanismer:

* ved reduktion af hepatisk glucoseproduktion gennem hæmning af glukoneogenese og glycogenolyse
* i musklerne, ved let øgning af følsomheden over for insulin, ved forbedring af perifer glucoseoptagelse og ved udnyttelse af glucose.
* ved forsinkelse af intestinal glucoseabsorption.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved at indvirke på glykogensyntasen. Metformin øger transportkapaciteten for specifikke typer af membranglucosetransportører (GLUT-1 og GLUT- 4).

*Klinisk virkning og sikkerhed*

Hos mennesker har metformin, uafhængigt af dets indvirkning på hyperglykæmi, gunstig indvirkning på lipidmetabolismen. Dette er påvist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange eller langvarige kliniske undersøgelser: Metformin reducerer totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglyceridniveauerne.

Den prospektive, randomiserede undersøgelse (UKPDS) har fastslået den langvarige, gunstige effekt af intensiv blodglucosekontrol ved type 2-diabetes. Analyse af resultaterne for overvægtige patienter, der blev behandlet med metformin efter svigt af diæt alene, viste:

* signifikant reduktion af den absolutte risiko for diabetesrelaterede komplikationer i metformingruppen (29,8 hændelser/1.000 patientår) versusdiæt alene (43,3 hændelser/1.000 patientår), p=0,0023, og versusden kombinerede sulfonylurinstof/insulinmonoterapigruppe (40,1 hændelser/1.000 patientår), p=0,0034.
* signifikant reduktion af den absolutte risiko for diabetesrelateret mortalitet: Metformin 7,5 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 12,7 hændelser/1.000 patientår, p=0,017.
* signifikant reduktion af den absolutte risiko for total mortalitet: Metformin 13,5 hændelser/1.000 patientår *versus* diæt alene 20,6 hændelser/1.000 patientår, (p=0,011), og *versus* den kombinerede sulfonylurinstof/insulinmonoterapigruppe 18,9 hændelser/1.000 patientår (p=0,021).
* signifikant reduktion af den absolutte risiko for myokardieinfarkt: Metformin 11 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1.000 patientår, (p=0,01).

TECOS var et randomiseret studie med 14.671 patienter i en *intention to treat*-population med HbA1c ≥ 6,5 til 8,0 % med påvist hjerte-kar-sygdom. Patienterne fik sitagliptin (7.332) 100 mg daglig (eller 50 mg daglig, hvis eGFR ved *baseline* var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m2) eller placebo (7.339) som supplement til standardbehandling målrettet de regionale standarder for HbA1c og kardiovaskulære risikofaktorer. Patienter med eGFR < 30 ml/min/1,73 m2 blev ikke inkluderet i studiet. Studiepopulationen bestod af 2.004 patienter ≥ 75 år og 3.324 patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m2).

I løbet af studiet var den samlede estimerede gennemsnitlige forskel (standardafvigelse (SD)) i HbA1c mellem sitagliptingruppen og placebogruppen 0,29 % (0,01), 95 % CI (-0,32; -0,27); p < 0,001.

Det primære kardiovaskulære endepunkt var sammensat af første forekomst af kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse på grund af ustabil angina. Sekundære kardiovaskulære endepunkter bestod af første forekomst af kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt eller ikke-letal apopleksi samt første forekomst af de enkelte komponenter i det primære sammensatte endepunkt, død uanset årsag og hospitalsindlæggelse på grund af kongestivt hjertesvigt.

Med en median opfølgningstid på 3 år øgede sitagliptin som supplement til standardbehandling ikke risikoen for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (*major adverse cardiovascular events -* MACE) eller hospitalsindlæggelse på grund af hjertesvigt sammenlignet med standardbehandling uden sitagliptin hos patienter med type 2-diabetes (tabel 3).

### Tabel 3: Hyppighed af sammensatte kardiovaskulære endepunkter og vigtige sekundære endepunkter

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Sitagliptin 100 mg** | **Placebo** | ***Hazard ratio*****(95 % CI)** | **p-værdi**† |
| **N (%)** | **Incidens- rate pr. 100****patientår**\* | **N (%)** | **Incidens- rate pr. 100****patientår**\* |
| **Analyse i *Intention to treat*-populationen** |
| **Antal patienter** | **7.332** | **7.339** | 0,98 (0,89–1,08) | <0,001 |
| **Primært sammensat endepunkt** (Kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. ustabilangina) | 839 (11,4) | 4,1 | 851 (11,6) | 4,2 |
| **Sekundært sammensat endepunkt** (Kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letalapopleksi) | 745 (10,2) | 3,6 | 746 (10,2) | 3,6 | 0,99 (0,89–1,10) | <0,001 |
| **Sekundære endepunkter** |
| Kardiovaskulær død | 380 (5,2) | 1,7 | 366 (5,0) | 1,7 | 1,03 (0,89-1,19) | 0,711 |
| Alle tilfælde af myokardieinfarkt (letale og ikke-letale) | 300 (4,1) | 1,4 | 316 (4,3) | 1,5 | 0,95 (0,81–1,11) | 0,487 |
| Alle tilfælde af apopleksi (letale og ikke-letale) | 178 (2,4) | 0,8 | 183 (2,5) | 0,9 | 0,97 (0,79–1,19) | 0,760 |
| Hospitalsindlæggelse pga. ustabilangina | 116 (1,6) | 0,5 | 129 (1,8) | 0,6 | 0,90 (0,70–1,16) | 0,419 |
| Død uanset årsag | 547 (7,5) | 2,5 | 537 (7,3) | 2,5 | 1,01 (0,90–1,14) | 0,875 |
| Hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt‡ | 228 (3,1) | 1,1 | 229 (3,1) | 1,1 | 1,00 (0,83–1,20) | 0,983 |

\* Incidensrate pr. 100 patientår er beregnet som 100 × (samlet antal patienter med ≥ 1 hændelse i løbet af en egnet eksponeringsperiode pr. samlet antal patientår med opfølgning).

† Baseret på en Cox-model stratificeret ud fra region. For sammensatte endepunkter svarer p-værdierne til en test af

noninferioritet, der tilstræber at vise, at *hazard ratio* er mindre end 1,3. For alle andre endepunkter svarer p-værdierne til en test af forskellene i *hazard ratio*.

‡ Analysen af hospitalsindlæggelser pga. hjertesvigt blev justeret for hjertesvigt i anamnesen ved *baseline*.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Sitagliptin/Metformin "Zentiva"i alle undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Sikkerheden og virkningen af tillægsbehandling med sitagliptin hos pædiatriske patienter i alderen 10 til 17 år med type 2-diabetes og utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin med eller uden insulin blev vurderet i to studier i løbet af 54 uger. Tillæg af sitagliptin (administreret som sitagliptin + metformin eller sitagliptin + metformin depottabletter (XR)) blev sammenlignet med tillæg af placebo til metformin eller metformin XR.

Selvom der blev påvist en bedre (superior) reduktion i HbA1c for sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR i forhold til metformin ved uge 20 i den poolede analyse af disse to studier, var resultaterne fra de individuelle studier inkonsistente. Derudover blev der ikke observeret en bedre virkning for sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR sammenlignet med metformin ved uge 54. Derfor må Sitagliptin/Metformin "Zentiva" ikke anvendes til pædiatriske patienter i alderen 10 til 17 år på grund af utilstrækkelig virkning (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Sitagliptin/Metformin "Zentiva"

En bioækvivalensundersøgelse med raske forsøgspersoner viste, at Sitagliptin/Metformin "Zentiva" (sitagliptin/metforminhydrochlorid) kombinationstabletter er bioækvivalente med samtidig administration af sitagliptin og metforminhydrochlorid som individuelle tabletter.

Følgende redegørelser viser de farmakokinetiske egenskaber ved de enkelte aktive substanser i Sitagliptin/Metformin "Zentiva".

Sitagliptin

*Absorption*

Efter oral administration af en 100 mg dosis til raske forsøgspersoner absorberedes sitagliptin hurtigt. Peak-plasmakoncentrationer (median Tmax) forekom 1-4 timer efter dosering, gennemsnitlig plasma- AUC for sitagliptin var 8,52 µM•hr, Cmax var 950 nM. Sitagliptins absolutte biotilgængelighed er ca. 87 %. Eftersom samtidig administration af et fedtrigt måltid sammen med sitagliptin ikke havde nogen effekt på farmakokinetikken, kan sitagliptin administreres med eller uden mad.

Sitagliptins plasma-AUC steg proportionalt med dosis. Dosisproportionaliteten blev ikke fastslået for Cmax og C24t (Cmax steg mere end dosisproportionalt og C24t steg mindre end dosisproportionalt).

*Fordeling*

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen ved *steady state* efter en enkelt intravenøs dosis på 100 mg sitagliptin til raske forsøgspersoner er ca. 198 liter. Den fraktion af sitagliptin, som er reversibelt bundet til plasmaproteiner, er lav (38 %).

*Biotransformation*

Sitagliptin metaboliseres i mindre grad og elimineres primært uændret i urinen. Ca. 79 % af sitagliptin udskilles uændret i urinen.

Efter en [C14] oral sitagliptin-dosis udskiltes ca. 16 % af radioaktiviteten som sitagliptinmetabolitter. Seks metabolitter blev påvist på sporstofniveau og forventes ikke at bidrage til sitagliptins DPP-4-hæmmende aktivitet i plasma. *In vitro*-undersøgelser indikerede, at det enzym, der primært er ansvarlig for sitagliptins begrænsede metabolisering, er CYP3A4, med medvirken fra CYP2C8.

*In vitro*-data viste, at sitagliptin ikke er en hæmmer af CYP-isoenzymerne CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eller 2B6, og det inducerer ikke CYP3A4 og CYP1A2.

*Elimination*

Efter administration af en oral [14C] sitagliptindosis til raske forsøgspersoner elimineredes ca. 100 % af den administrerede radioaktivitet i fæces (13 %) eller urin (87 %) inden for en uge efter dosering. Den tilsyneladende terminale halveringstid (t½) efter indgift af en 100 mg oral dosis sitagliptin var ca. 12,4 timer. Sitagliptin akkumuleres kun minimalt efter flere doser. Den renale clearance var ca. 350 ml/min.

Elimination af sitagliptin foregår primært via renal udskillelse og omfatter aktiv tubulær sekretion. Sitagliptin er et substrat for humant organisk aniontransporter-3 (hOAT-3), som kan være involveret i den renale elimination af sitagliptin. Den kliniske relevans af hOAT-3 i sitagliptin-transport er ikke fastslået. Sitagliptin er også et substrat for p-glykoprotein, som også kan være involveret i sitagliptins renale elimination. Ciclosporin, en p-glykoproteinhæmmer, reducerede dog ikke sitagliptins renale clearance. Sitagliptin er ikke et substrat for OCT2, OAT1 eller PEPT1/2 transportere. *In vitro* hæmmede sitagliptin ikke OAT3 (IC50=160 µM) eller p-glykoprotein (op til 250 µM) medieret transport ved terapeutisk relevante plasmakoncentrationer. I en klinisk undersøgelse havde sitagliptin en lille effekt på digoxinkoncentrationerne i plasma, hvilket tyder på, at sitagliptin kan være en svag hæmmer af p-glykoprotein.

*Patientkarakteristika*

Sitagliptins farmakokinetik var generelt den samme hos raske personer som hos patienter med type 2- diabetes.

*Nyreinsufficiens*

I en åben undersøgelse med enkeltdosis blev farmakokinetikken for en reduceret dosis sitagliptin (50 mg) vurderet hos patienter med varierende grader af kronisk nyreinsufficiens sammenlignet med normale raske kontrolpersoner. Undersøgelsen omfattede patienter med let, moderat og svær nyreinsufficiens samt patienter med ESRD i hæmodialyse. Derudover blev indvirkningen af nyreinsufficiens på sitagliptins farmakokinetik vurderet hos patienter med type 2-diabetes og let, moderat eller svær nyreinsufficiens (inklusive ESRD) ved hjælp af farmakokinetiske populationsanalyser.

Sammenlignet med normale raske kontrolpersoner steg sitagliptins plasma-AUC med henholdsvis ca. 1,2 gange og 1,6 gange hos patienter med let nyreinsufficiens (GFR ≥ 60 til < 90 ml/min) og patienter med moderat nyreinsufficiens (GFR ≥ 45 til < 60 ml/min). Dosisjustering er ikke nødvendig hos disse patienter, da stigninger i denne størrelsesorden ikke er klinisk relevante.

Sitagliptins plasma-AUC steg med ca. det dobbelte hos patienter med moderat nyreinsufficiens (GFR ≥ 30 til < 45 ml/min) og med ca. det firdobbelte hos patienter med svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min), inklusive patienter med ESRD i hæmodialyse. Sitagliptin elimineredes moderat ved hæmodialyse (13,5 % over en 3-4 timers hæmodialysesession med start 4 timer efter dosering).

*Leverinsufficiens*

Dosisjustering af sitagliptin er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat leverinsufficiens (Child-Pugh score ≤ 9). Der er ingen klinisk erfaring fra patienter med svær leverinsufficiens (Child- Pugh score > 9), men da sitagliptin primært elimineres renalt, forventes svær leverinsufficiens ikke at påvirke sitagliptins farmakokinetik.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af alder. Alder havde ingen klinisk relevant indflydelse på sitagliptins farmakokinetik baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data. Ældre patienter (65-80 år) havde ca. 19 % højere sitagliptinplasmakoncentrationer sammenlignet med yngre patienter.

*Pædiatrisk population*

Sitagliptins farmakokinetik (enkeltdosis på 50 mg, 100 mg eller 200 mg) blev undersøgt hos pædiatriske patienter (i alderen 10 til 17 år) med type 2-diabetes. I denne population var det dosisjusterede AUC for sitagliptin i plasma ca. 18 % lavere sammenlignet med voksne patienter med type 2-diabetes for en dosis på 100 mg. Der er ikke udført studier med sitagliptin hos pædiatriske patienter i alderen < 10 år.

*Andre patientkarakteristika*

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af køn, race eller body mass index (BMI). Disse karakteristika havde ingen klinisk relevant virkning på sitagliptins farmakokinetik på basis af en sammensat analyse af fase I farmakokinetiske data og en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data.

Metformin

*Absorption*

Efter en oral dosis metformin nås Tmax efter 2,5 timer. Absolut biotilgængelighed for en 500 mg metformintablet er ca. 50-60 % hos raske forsøgspersoner. Efter en oral dosis var den ikke- absorberede fraktion i fæces 20-30 %.

Efter oral administration er absorptionen af metformin mættet og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for metforminabsorption er non-lineær. Ved de normale metformindoser og doseringsregimer nås *steady state* plasmakoncentrationer inden for 24-48 timer og er generelt under 1 µg/ml. I kontrollerede kliniske studier oversteg metformins maksimale plasmakoncentrationer (Cmax) ikke 5 µg/ml, selv ved maksimale doser.

Mad mindsker graden af og forsinker i mindre grad absorptionen af metformin. Efter administration af en dosis på 850 mg sås en 40 % lavere plasma peakkoncentration, 25 % fald i AUC og en forlængelse af tiden op til plasma peakkoncentration på 35 minutter. Klinisk relevans af dette fald er ukendt.

*Fordeling*

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig i erytrocytter. Blodpeak er lavere end plasmapeak og fremkommer på ca. samme tidspunkt. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Gennemsnitligt fordelingsvolumen (Vd) lå på 63-276 l.

*Biotransformation*

Metformin udskilles uændret i urinen. Der er ikke fundet metabolitter hos mennesker.

*Elimination*

Metformins renale clearance er > 400 ml/min, hvilket tyder på, at metformin elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis ser den terminale halveringstid ud til at være ca. 6,5 timer. Når nyrefunktionen er nedsat, er renal clearance nedsat i forhold til kreatinins, og derfor er halveringstiden for elimination forlænget, hvilket fører til øget plasmakoncentration af metformin.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført dyreforsøg med Sitagliptin/Metformin "Zentiva".

I 16-ugers undersøgelser, hvor hunde blev behandlet med enten metformin alene eller en kombination af metformin og sitagliptin, sås ikke øget toksicitet med kombinationsbehandlingen. No-effect- niveauet (NOEL) i disse undersøgelser blev observeret ved eksponeringer over for sitagliptin og metformin, der var henholdsvis ca. 6 og 2,5 gange højere end hos mennesker.

Følgende data er baseret på fund i undersøgelser, der er udført med sitagliptin og metformin hver for sig.

Sitagliptin

Der blev observeret nyre- og levertoksicitet hos gnavere ved systemiske eksponeringsniveauer, der var 58 gange højere end eksponeringsniveauet hos mennesker, mens no-effect-niveauet fandtes ved et niveau, der var 19 gange højere end eksponeringsniveauet hos mennesker. Abnormiteter af fortænderne observeredes hos rotter ved en eksponering, der var 67 gange højere end det kliniske eksponeringsniveau. No-effect-niveauet for dette fund var 58 gange højere på basis af 14-ugers- rotteundersøgelsen. Relevansen af dette fund for mennesker er ukendt. Hos hunde er der ved et eksponeringsniveau på over 23 gange den kliniske eksponering observeret forbigående behandlingsrelaterede fysiske tegn. Nogle af disse tyder på neural toksicitet: Såsom vejrtrækning med åben mund, spytafsondring, hvid skummende opkastning, ataksi, skælven, nedsat aktivitet og/eller krum stilling. Histologisk blev der desuden observeret en meget let til let degeneration af skeletmuskulaturen ved doser svarende til en systemisk eksponering, der var ca. 23 gange højere end hos mennesker. No-effect-niveauet for disse fund var til stede ved en eksponering, der var 6 gange højere end den kliniske eksponering.

Non-kliniske studier har ikke vist, at sitagliptin er genotoksisk. Sitagliptin var ikke karcinogent hos mus. Hos rotter var der en øget forekomst af hepatiske adenomer og carcinomer ved en systemisk eksponering, der var 58 gange højere end eksponeringen hos mennesker. Eftersom hepatotoksicitet har vist sig at korrelere med induktion af hepatisk neoplasi hos rotter, var denne øgede forekomst af hepatiske tumorer sandsynligvis sekundær til kronisk hepatisk toksicitet ved denne høje dosis. På grund af den høje sikkerhedsmargin (19 gange på dette no-effect-niveau), anses disse neoplastiske ændringer ikke som relevante for situationen hos mennesker.

Der blev ikke observeret behandlingsrelaterede bivirkninger i fertiliteten hos han- og hunrotter, der blev behandlet med sitagliptin før og under parringsperioden.

Sitagliptin viste ingen bivirkninger i en præ- og postnatal udviklingsundersøgelse udført med rotter.

Reproduktive toksicitetsundersøgelser viste en let behandlingsrelateret øget forekomst af føtale ribbensdefekter (manglende, hypoplastiske og takkede ribben) hos rotteafkom ved en systemisk eksponering på mere end 29 gange eksponeringen hos mennesker. Maternel toksicitet sås hos kaniner ved eksponeringsniveauer på mere end 29 gange eksponeringen hos mennesker. På grund af de høje sikkerhedsmargener tyder disse fund ikke på en relevant risiko for reproduktionen hos mennesker. Sitagliptin udskilles i betydelige mængder i modermælken hos diegivende rotter (mælk/plasma- ratio: 4:1).

Metformin

Non-kliniske data for metformin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon
Natriumlaurilsulfat

Natriumstearylfumarat

Tabletovertræk

*50 mg/850 mg* (*Opadry QX lyserød)*Makrogol (PEG) polyvinylalkohol graft-copolymer (E1209)

Talcum (E553b)

Titandioxid (E171)

Mono- og diglycerider af fedtsyrer (E471)

Polyvinylalkohol (E1203)

Rød jernoxid (E172)

*50 mg/1000 mg (Opadry QX brun)*

Makrogol (PEG) polyvinylalkohol graft-copolymer (E1209)

Talcum (E553b)

Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)

Mono- og diglycerider af fedtsyrer (E471)

Polyvinylalkohol (E1203)

Sort jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 ºC.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVdC-Aluminium blister

Pakningsstørrelser: 14, 28, 56, 60 og 196 filmovertrukne tabletter.

HDPE beholder med PP låg indeholdende silicagel tørremiddel.

Pakningsstørrelse: 196 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffdingsvej 34, lok. 53

c/o OfficeHotel

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50 mg/850 mg: 64735

50 mg/1000 mg: 64736

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. januar 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. december 2024