

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sitagliptin/Metformin Medical Valley 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
Sitagliptin/Metformin Medical Valley 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Sitagliptin/Metformin Medical Valley 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
Hver tablett inneholder sitagliptinhydroklorid som tilsvarer 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydroklorid.

Sitagliptin/Metformin Medical Valley 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
Hver tablett inneholder sitagliptinhydroklorid som tilsvarer 50 mg sitagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Sitagliptin/Metformin Medical Valley 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter: Ovale, bikonvekse, rosa filmdrasjerte tabletter på ca. 20,5 mm x 9,5 mm, med "S476" merket på den ene siden og umerket på den andre.

Sitagliptin/Metformin Medical Valley 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter: Ovale, bikonvekse, brune filmdrasjerte tabletter på ca. 21,5 mm x 10,0 mm, med "S477" merket på den ene siden og umerket på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Voksne pasienter med diabetes mellitus type 2:

Sitagliptin/Metformin Medical Valley er indisert hos pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med maksimal tolerert dose metformin ikke gir adekvat glykemisk kontroll alene, eller hos pasienter som allerede behandles med en kombinasjon av sitagliptin og metformin.

Sitagliptin/Metformin Medical Valley er indisert i kombinasjon med et sulfonylureapreparat (dvs. trippel kombinasjonsbehandling) hos pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i tillegg til maksimal tolerert dose av metformin og sulfonylureapreparatet ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Sitagliptin/Metformin Medical Valley er indisert for trippel kombinasjonsbehandling med en peroksisomproliferatoraktivert reseptor gamma (PPAR γ)-agonist (f.eks. et tiazolidindion) som et supplement hos pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i tillegg til maksimal tolerert dose av metformin og en PPAR γ -agonist ikke gir adekvat kontroll.

Sitagliptin/Metformin Medical Valley er også indisert i kombinasjon med insulin (dvs. trippel kombinasjonsbehandling) som tillegg til diett og fysisk aktivitet for å forbedre glykemisk kontroll hos pasienter hvor stabil dose av insulin og metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosering av Sitagliptin/Metformin Medical Valley som antihyperglykemisk behandling, skal tilpasses hver enkelt pasient basert på pasientens pågående behandlingsregime, effekt og tolerabilitet, men dosen skal ikke overstige den maksimalt anbefalte daglige dosen på 100 mg sitagliptin.

Voksne med normal nyrefunksjon ($GFR \geq 90$ ml/min)

Pasienter som ikke har adekvat glykemisk kontroll med maksimal tolerert dose metformin som monoterapi

For pasienter som ikke har adekvat glykemisk kontroll med metformin alene, er den vanlige startdosen 50 mg sitagliptin gitt to ganger daglig (100 mg total daglig dose) i tillegg til den dosen metformin som allerede tas.

Pasienter som går over fra kombinasjonsbehandling med sitagliptin og metformin

For pasienter som går over fra kombinasjonsbehandling med sitagliptin og metformin, skal startdosen Sitagliptin/Metformin Medical Valley tilsvare den dosen sitagliptin og metformin som allerede tas.

Pasienter som ikke har adekvat glykemisk kontroll med kombinasjonsbehandling med maksimal tolerert dose metformin og sulfonylureapreparat

Dosen skal tilsvare 50 mg sitagliptin dosert to ganger daglig (100 mg total daglig dose) og en dose av metformin lik dosen som allerede tas. Når Sitagliptin/Metformin Medical Valley gis i kombinasjon med et sulfonylureapreparat, kan det være nødvendig å redusere dosen av sulfonylureapreparatet for å redusere risiko for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

For pasienter som ikke er adekvat kontrollert med kombinasjonsbehandling med maksimal tolerert dose metformin og en PPAR γ -agonist

Dosen skal tilsvare 50 mg sitagliptin dosert to ganger daglig (100 mg total daglig dose) og en dose av metformin lik dosen som allerede tas.

For pasienter som ikke er adekvat kontrollert med kombinasjonsbehandling med insulin og høyest tolererte dose metformin

Dosen skal tilsvare 50 mg sitagliptin to ganger daglig (100 mg total daglig dose) og en dose metformin lik den dosen som allerede tas. Når Sitagliptin/Metformin Medical Valley gis i kombinasjon med insulin, kan det være nødvendig å redusere dosen av insulin for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

Sitagliptin/Metformin Medical Valley er tilgjengelig med ulike doser metformin; 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydroklorid eller 1000 mg metforminhydroklorid.

Alle pasienter skal fortsette med et anbefalt kosthold som sørger for god fordeling av karbohydratinntaket i løpet av dagen.

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet [GFR] ≥ 60 ml/min). GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige legemidler, og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f.eks. hver 3-6. måned.

Den maksimale daglige dosen av metformin bør helst fordeles på 2-3 daglige doser. Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes før man overveier å igangsette behandling med metformin hos pasienter med $GFR < 60$ ml/min.

Dersom ingen passende styrke av Sitagliptin/Metformin Medical Valley er tilgjengelig, bør enkeltkomponenter brukes i stedet for fastdose-kombinasjonen.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformin</u>	<u>Sitagliptin</u>
60-89	Maksimal daglig dose er 3000 mg. Dosereduksjon kan vurderes i forhold til sviktende nyrefunksjon.	Maksimal daglig dose er 100 mg.
45-59	Maksimal daglig dose er 2000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Maksimal daglig dose er 100 mg.
30-44	Maksimal daglig dose er 1000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Maksimal daglig dose er 50 mg.
< 30	Metformin er kontraindisert.	Maksimal daglig dose er 25 mg.

Nedsatt leverfunksjon

Sitagliptin/Metformin Medical Valley må ikke gis til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

Da metformin og sitagliptin skilles ut via nyrene, skal Sitagliptin/Metformin Medical Valley brukes med forsiktighet hos eldre. Monitorering av nyrefunksjonen er nødvendig for å forhindre metforminrelatert laktacidose, særlig hos eldre (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sitagliptin/Metformin Medical Valley bør ikke brukes til barn og ungdom i alderen 10 til 17 år av hensyn til utilstrekkelig effekt. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. Sitagliptin/Metformin Medical Valley er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter under 10 år.

Administrasjonsmåte

Sitagliptin/Metformin Medical Valley skal tas to ganger daglig i forbindelse med måltid for å redusere gastrointestinale bivirkninger forbundet med metformin.

4.3 Kontraindikasjoner

Sitagliptin/Metformin Medical Valley er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4 og 4.8)
- enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose)
- diabetisk prekoma
- alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.4)
- akutte tilstander som kan påvirke nyrefunksjonen, f.eks.:
 - dehydrering
 - alvorlige infeksjoner
 - sjokk
 - intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler (se pkt. 4.4);
- akutt eller kronisk lidelse som kan medføre vevshypoksi, som f.eks.:
 - hjerte- eller respirasjonssvikt
 - nylig myokardinfarkt
 - sjokk
- nedsatt leverfunksjon
- akutt alkoholforgiftning eller alkoholisme

- amming

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Sitagliptin/Metformin Medical Valley skal ikke gis til pasienter med type 1-diabetes, og må ikke brukes ved behandling av diabetisk ketoacidose.

Akutt pankreatitt

Bruk av DPP-4-hemmere er satt i sammenheng med risiko for utvikling av akutt pankreatitt. Pasienter skal informeres om karakteristiske symptomer på akutt pankreatitt: vedvarende alvorlige magesmerter. Etter avsluttet behandling med sitagliptin (med eller uten støttebehandling) har det blitt observert at pankreatitten går over, men svært sjeldne tilfeller av nekrotiserende eller blødende pankreatitt og/eller død har blitt rapportert. Hvis pankreatitt mistenkes må behandling med Sitagliptin/Metformin Medical Valley og andre potensielle mistenkte legemidler avsluttes. Hvis akutt pankreatitt blir bekreftet, skal behandlingen med Sitagliptin/Metformin Medical Valley ikke startes igjen. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med pankreatitt i anamnesen.

Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig oppkast, diaré, feber eller redusert væskeinntak) bør metformin seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og NSAIDs), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerte, muskelkramper, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta metformin og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet ($< 7,35$), økt laktatnivå i plasma ($> 5 \text{ mmol/l}$) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

Nyrefunksjon

GFR bør måles før behandling igangsettes og deretter regelmessig (se pkt. 4.2). Sitagliptin/Metformin Medical Valley er kontraindisert hos pasienter med $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen (se pkt. 4.3).

Hypoglykemi

Pasienter som får Sitagliptin/Metformin Medical Valley i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller med insulin, kan ha økt risiko for hypoglykemi. Derfor kan det være nødvendig å redusere doseringen av sulfonylureapreparatet eller insulin.

Overfølsomhetsreaksjoner

Etter markedsføring er det rapportert om alvorlige overfølsomhetsreaksjoner hos pasienter behandlet med sitagliptin. Reaksjonene inkluderer anafylakse, angioødem og eksfoliative hudreaksjoner inkludert Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaksjonene oppstod i løpet av de første 3 månedene etter behandlingsstart med sitagliptin, hvorav noen ble rapportert etter første dose. Hvis det er mistanke om en overfølsomhetsreaksjon, skal Sitagliptin/Metformin Medical Valley seponeres. Det skal undersøkes om det er andre mulige årsaker til reaksjonen, og alternativ diabetesbehandling skal innledes (se pkt. 4.8).

Bulløs pemfigoid

Etter markedsføring er det rapportert om bulløs pemfigoid hos pasienter behandlet med DDP-4-hemmere, deriblant sitagliptin. Dersom det er mistanke om bulløs pemfigoid, må Sitagliptin/Metformin Medical Valley seponeres.

Kirurgi

Sitagliptin/Metformin Medical Valley må seponeres idet det skal utføres kirurgi under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil.

Administrering av jodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Sitagliptin/Metformin Medical Valley skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil (se pkt. 4.3 og 4.5).

Endringer i klinisk status hos pasienter med tidligere kontrollert type 2-diabetes

En pasient med tidligere kontrollert type 2-diabetes som bruker Sitagliptin/Metformin Medical Valley og får unormale laboratorieresultater eller klinisk sykdom (spesielt vage og vanskelig definerbare tilstander), skal undersøkes umiddelbart for ketoacidose eller laktacidose. Laboratorieundersøkelsene bør omfatte serumelektrolytter og ketoner, blodsukker og, ved indikasjon, pH i blodet, laktat-, pyruvat- og metformin-nivåer. Hvis det oppstår acidose i en eller annen form, skal behandlingen seponeres umiddelbart og egnet behandling må innledes.

Vitamin B12-mangel

Metformin kan redusere serumnivåer av vitamin B12. Risikoen for lave vitamin B12-nivåer øker med økende metformindose, behandlingsvarighet og/eller hos pasienter med risikofaktorer som er kjent for å forårsake vitamin B12-mangel. Ved mistanke om vitamin B12-mangel (som anemi eller nevropati), skal serumnivåer av vitamin B12 overvåkes. Regelmessig overvåking av vitamin B12 kan være nødvendig hos pasienter med risikofaktorer for vitamin B12-mangel. Metforminbehandlingen bør fortsette så lenge det tolereres og ikke er kontraindisert og egnet behandling for vitamin B12-mangel gis i tråd med gjeldende kliniske retningslinjer.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Gjentatt dosering av sitagliptin (50 mg to ganger daglig) og metformin (1000 mg to ganger daglig) førte ikke til relevante endringer i farmakokinetikken til sitagliptin eller metformin hos pasienter med type 2-diabetes.

Det er ikke foretatt farmakokinetiske interaksjonsstudier på Sitagliptin/Metformin Medical Valley, men slike studier er utført med hvert av virkestoffene, sitagliptin og metformin.

Samtidig bruk anbefales ikke med

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon.

Joderte kontrastmidler

Sitagliptin/Metformin Medical Valley må seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil (se pkt. 4.3 og 4.4).

Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklo-oksigenase-2-hemmere (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med metformin, er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

Samtidig bruk av legemidler som interfererer med felles tubulære transportsystemer som er involvert i renal eliminering av metformin (f.eks. organisk kationtransportør-2 [OCT2] / «multidrug and toxin extrusion» [MATE]-hemmere som ranolazin, vandetanib, dolutegravir og cimetidin), kan øke systemisk eksponering av metformin og øke risikoen for laktacidose. Vurder nytte og risiko ved samtidig bruk. Nøye monitorering av glykemisk kontroll, dosejustering innen anbefalt dosering og endret diabetesbehandling bør vurderes ved samtidig bruk av slike legemidler.

Glukokortikoider (gitt systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har i seg selv hyperglykemisk effekt. Pasienten må informeres, og blodsukkermonitorering må utføres oftere, særlig i starten av behandlingen med slike legemidler. Om nødvendig justeres dosen av det antihyperglykemiske legemidlet under behandlingen med det andre legemidlet og ved seponering av dette.

ACE-hemmere kan senke blodsukkernivået. Om nødvendig justeres dosen av det antihyperglykemiske legemidlet under behandling med ACE-hemmere og ved seponering av disse.

Effekter av andre legemidler på sitagliptin

In vitro og kliniske data som er beskrevet nedenfor, tyder på at risikoen for klinisk relevante interaksjoner er lav ved samtidig bruk av andre legemidler.

In vitro-studier indikerer at det primære enzymet, som er ansvarlig for begrenset metabolisme av sitagliptin, er CYP3A4 med bidrag fra CYP2C8. Hos pasienter med normal nyrefunksjon spiller metabolisme, blant annet via CYP3A4, bare en liten rolle i clearance av sitagliptin. Metabolisme kan spille en mer signifikant rolle i eliminasjonen av sitagliptin ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller end-stage renal disease (ESRD). På grunn av dette er det mulig at potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromycin) kan endre farmakokinetikken til sitagliptin hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller ESRD. Effekten av potente CYP3A4-hemmere ved nedsatt nyrefunksjon er ikke vurdert i kliniske studier.

In vitro-transportstudier viste at sitagliptin er et substrat for p-glykoprotein og organisk aniontransportør-3 (OAT3). OAT3-mediert transport av sitagliptin ble hemmet *in vitro* av probenecid selv om risikoen for klinisk relevante interaksjoner anses for å være lav. Samtidig bruk av OAT3-hemmere er ikke evaluert *in vivo*.

Ciklosporin: Det er utført en studie for å vurdere effekten av ciklosporin, en potent hemmer av p-glykoprotein, på farmakokinetikken til sitagliptin. Samtidig administrering av en enkel 100 mg peroral dose sitagliptin og en enkel 600 mg peroral dose ciklosporin, økte AUC og C_{max} til sitagliptin med henholdsvis ca. 29 % og 68 %. Disse endringene i farmakokinetikken til sitagliptin ble ikke ansett for å være klinisk relevante. Den renale clearance til sitagliptin ble ikke relevant endret. Relevante interaksjoner forventes derfor ikke med andre p-glykoproteinhemmere.

Effekter av sitagliptin på andre legemidler

Digoksin: Sitagliptin hadde en liten effekt på plasmakonsentrasjonen til digoksin. Etter administrering av 0,25 mg digoksin sammen med 100 mg sitagliptin daglig i 10 dager, økte AUC for digoksin i plasma med gjennomsnittlig 11 %, og C_{max} i plasma med gjennomsnittlig 18 %. Ingen dosejusteringer

av digoksin anbefales. Pasienter med risiko for digoksinforgiftning bør likevel monitoreres når sitagliptin og digoksin administreres samtidig.

In vitro data tyder på at sitagliptin ikke hemmer eller induserer CYP450-isoenzymer. I kliniske studier førte sitagliptin ikke til relevante endringer i farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller perorale antikonseptiva, noe som viser liten tilbøyelighet til å forårsake interaksjoner *in vivo* med substrater av CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og organisk kationtransportør (OCT). Sitagliptin kan være en mild hemmer av p-glykoprotein *in vivo*.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av sitagliptin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser sitagliptin (se pkt. 5.3).

En begrenset mengde data antyder at bruk av metformin hos gravide kvinner ikke er forbundet med en økt risiko for medfødte misdannelser. Dyreforsøk med metformin indikerer ingen skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryonal eller føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se også pkt. 5.3).

Sitagliptin/Metformin Medical Valley skal ikke brukes under graviditet. Hvis en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, skal behandlingen seponeres, og pasienten skal gå over til insulinbehandling så snart som mulig.

Amming

Det er ikke utført studier hos diegivende dyr med kombinasjonen av virkestoffene i dette legemidlet. I studier med hvert enkelt av virkestoffene har både sitagliptin og metformin gått over i morsmelken til diegivende rotter. Metformin skilles ut i små mengder i morsmelk hos mennesker. Det er ukjent om sitagliptin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Sitagliptin/Metformin Medical Valley skal derfor ikke brukes av kvinner som ammer (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Data fra dyrestudier tyder på at behandling med sitagliptin ikke har noen effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet. Data fra menneske mangler.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sitagliptin/Metformin Medical Valley har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner bør en likevel ta i betraktning at svimmelhet og somnolens har blitt rapportert for sitagliptin.

I tillegg må pasientene advares om risikoen for hypoglykemi når Sitagliptin/Metformin Medical Valley brukes i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller med insulin.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Det har ikke blitt utført noen terapeutiske kliniske studier med Sitagliptin/Metformin Medical Valley tabletter, men det er vist at Sitagliptin/Metformin Medical Valley er bioekvivalent med sitagliptin og metformin administrert samtidig (se pkt. 5.2).

Alvorlige bivirkninger, inkludert pankreatitt og overfølsomhetsreaksjoner, er rapportert. Hypoglykemi er rapportert i kombinasjon med sulfonylurea (13,8 %) og insulin (10,9 %).

Bivirkningstabell

Sitagliptin og metformin

Bivirkninger er listet opp nedenfor etter MedDRAs organklassesystem og frekvens (Tabell 1). Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige

($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkningsfrekvens identifisert i placebokontrollerte kliniske studier med kombinasjonen sitagliptin og metformin gitt alene, samt erfaring etter markedsføring

Bivirkning	Bivirkningsfrekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
trombocytopeni	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet	
overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske ^{*,†}	Frekvens ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
hypoglykemi [†]	Vanlige
vitamin B12-reduksjon/mangel [†]	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	
somnolens	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
interstitiell lungesykdom [*]	Frekvens ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	
diaré	Mindre vanlige
kvalme	Vanlige
flatulens	Vanlige
forstoppelse	Mindre vanlige
smerter i øvre abdomen	Mindre vanlige
oppkast	Vanlige
akutt pankreatitt ^{*,†,‡}	Frekvens ikke kjent
fatal og ikke-fatal blødende og nekrotiserende pankreatitt ^{*,†}	Frekvens ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	
pruritus [*]	Mindre vanlige
angioødem ^{*,†}	Frekvens ikke kjent
utslett ^{*,†}	Frekvens ikke kjent
urtikaria ^{*,†}	Frekvens ikke kjent
kutan vaskulitt ^{*,†}	Frekvens ikke kjent
eksfoliative hudsykdommer inkludert Stevens-Johnsons syndrom ^{*,†}	Frekvens ikke kjent
bulløs pemfigoid [*]	Frekvens ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
artralgi [*]	Frekvens ikke kjent
myalgi [*]	Frekvens ikke kjent
smerter i ekstremitetene [*]	Frekvens ikke kjent
ryggsmerter [*]	Frekvens ikke kjent
artropati [*]	Frekvens ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	
nedsatt nyrefunksjon [*]	Frekvens ikke kjent

Bivirkning	Bivirkningsfrekvens
akutt nyresvikt*	Frekvens ikke kjent

*Bivirkningene ble identifisert ved overvåking etter markedsføring.

†Se pkt. 4.4.

‡Se TECOS kardiiovaskulær sikkerhetsstudie under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Noen bivirkninger ble sett hyppigere i studier med kombinert bruk av sitagliptin og metformin sammen med andre antidiabetika enn i studier med bare sitagliptin og metformin. Dette inkluderte hypoglykemi (frekvens svært vanlig ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin), forstoppelse (vanlig ved kombinasjon med sulfonylurea), perifert ødem (vanlig ved kombinasjon med pioglitazon), hodepine og munntørrehet (mindre vanlig ved kombinasjon med insulin).

Sitagliptin

I monoterapistudier hvor sitagliptin 100 mg én gang daglig alene ble sammenlignet med placebo, ble følgende bivirkninger rapportert: hodepine, hypoglykemi, forstoppelse og svimmelhet.

Blant disse pasientene ble følgende bivirkninger rapportert uansett årsakssammenheng til legemidlet, og med forekomst hos minst 5 %: infeksjoner i øvre luftveier og nasofaryngitt. I tillegg ble osteoartritt og smerte i ekstremitetene rapportert med frekvens mindre vanlige (> 0,5 % oftere blant sitagliptinbrukere enn i kontrollgruppen).

Metformin

Gastrointestinale symptomer ble rapportert som svært vanlig ved bruk av metformin i kliniske studier og etter markedsføring. Gastrointestinale symptomer som kvalme, oppkast, diaré, abdominalsmerter og tap av appetitt, forekommer hyppigst under behandlingsstart og forsvinner spontant i de fleste tilfellene. Ytterligere bivirkninger sett i sammenheng med metformin inkluderer metallsmak (vanlige), laktacidose, leverfunksjonslidelser, hepatitt, urtikaria, erytem og pruritus (svært sjeldne).

Frekvenskategoriseringen er basert på informasjon fra preparatomtalene til metformin som er tilgjengelig i EU.

Pediatrisk populasjon

I kliniske studier med sitagliptin/metformin hos pediatriske pasienter i alderen 10 til 17 år med diabetes mellitus type 2, var bivirkningsprofilen generelt sammenlignbar med den som ble observert hos voksne. Sitagliptin ble assosiert med økt risiko for hypoglykemi hos pediatriske pasienter som brukte eller ikke brukte insulin som bakgrunnsbehandling.

TECOS kardiiovaskulær sikkerhetsstudie

«Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin» (TECOS) inkluderte 7332 pasienter som ble behandlet med sitagliptin 100 mg daglig (eller 50 mg daglig dersom eGFR ved baseline var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m²), og 7339 pasienter som ble behandlet med placebo i en «intention-to-treat»-populasjon. Begge behandlinger ble gitt i tillegg til regional standardbehandling for HbA_{1c} og kardiiovaskulære risikofaktorer. Samlet forekomst av alvorlige bivirkninger hos pasienter som fikk sitagliptin var tilsvarende som hos pasienter som fikk placebo.

I «intention-to-treat»-populasjonen, blant pasienter som brukte insulin og/eller sulfonylurea ved baseline, var forekomsten av alvorlig hypoglykemi 2,7 % hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin og 2,5 % hos pasienter som ble behandlet med placebo. Blant pasienter som ikke brukte insulin og/eller sulfonylurea ved baseline, var forekomsten av alvorlig hypoglykemi 1,0 % hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin og 0,7 % hos pasienter som ble behandlet med placebo. Forekomsten av bekreftede hendelser med pankreatitt var 0,3 % hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin og 0,2 % hos pasienter som ble behandlet med placebo.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

I kontrollerte kliniske forsøk med friske personer ble det gitt enkeltdoser på opptil 800 mg sitagliptin. Minimale økninger i QTc, som ikke ble ansett for å være klinisk relevante, ble observert i en studie med en dose på 800 mg sitagliptin. Det foreligger ingen erfaring med doser over 800 mg i kliniske studier. I fase 1-studier med gjentatt dosering ble det ikke observert noen doseavhengig klinisk bivirkning ved administrering av sitagliptin i doser opptil 600 mg per dag i perioder opptil 10 dager og 400 mg per dag i perioder opptil 28 dager.

En stor overdose metformin (eller samtidig risiko for laktacidose) kan føre til laktacidose, som er en akutt medisinsk tilstand som krever behandling på sykehus. Den mest effektive metoden for eliminering av laktat og metformin er hemodialyse.

I kliniske studier ble ca. 13,5 % av dosen fjernet i løpet av hemodialysebehandling på 3 til 4 timer. Forlenget hemodialyse kan vurderes hvis dette anses som klinisk egnet. Det er ikke kjent om sitagliptin kan dialyseres via peritonealdialyse.

Ved overdosering er det rimelig å bruke vanlige støttende tiltak, for eksempel fjerning av uabsorbert materiale fra fordøyelseskanalen, klinisk monitorering (inkludert elektrokardiogram) og eventuelt iverksetting av støttebehandling hvis nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, Kombinasjoner av blodglukosesenkende midler til oralt bruk, ATC-kode: A10B D07

Sitagliptin/Metformin Medical Valley er en kombinasjon av to antihyperglykemiske legemidler som har komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll hos pasienter med type 2-diabetes: sitagliptinfosfat, en dipeptidylpeptidase 4-hemmer (DPP-4-hemmer), og metforminhydroklorid, et stoff i klassen biguanider.

Sitagliptin

Virkningsmekanisme

Sitagliptinfosfat er en oralt aktiv, potent og svært selektiv hemmer av dipeptidylpeptidase 4-enzymet (DPP-4) til behandling av type 2-diabetes. DPP-4-hemmere er en gruppe legemidler som øker nivåene av aktive inkretinhormoner. Ved å hemme DPP-4-enzymet fører sitagliptin til en økning i nivåene av de to kjente aktive inkretinhormonene glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotropt peptid (GIP). Inkretinene er en del av et endogent system som er involvert i den fysiologiske reguleringen av glukosehomeostase. Når blodglukosekonsentrasjonen er normal eller forhøyet, øker GLP-1 og GIP insulinsyntesen og frigjøringen av insulin fra betaceller i bukspyttkjertelen. I tillegg senker GLP-1 glukagonsekresjonen fra alfaceller i bukspyttkjertelen, noe som fører til redusert glukoseproduksjon i leveren. Når blodglukosekonsentrasjonen er lav, ses ingen stimulering av insulinfrigjøring eller suppresjon av glukagonsekresjon. Sitagliptin er en potent og svært selektiv hemmer av enzymet DPP-4, og hemmer ikke de nært relaterte enzymene DPP-8 og DPP-9 ved terapeutiske konsentrasjoner. Sitagliptin har en annen kjemisk oppbygning og farmakologisk effekt enn GLP-1-analoger, insulin, sulfonylureapreparater eller meglitinider, biguanider, peroksisomproliferatoraktivert reseptor gamma (PPAR γ)-agonister, alfa-glukosidasehemmere og amylinanaloger.

I en todagers studie hos friske frivillige økte sitagliptin alene konsentrasjonen av aktiv GLP-1, mens metformin alene økte konsentrasjonen av aktiv og total GLP-1 tilsvarende. Samtidig administrering av

sitagliptin og metformin hadde en tilleggseffekt på konsentrasjonen av aktiv GLP-1. Sitagliptin, men ikke metformin, økte konsentrasjonen av aktiv GIP.

Klinisk effekt og sikkerhet

Generelt forbedret sitagliptin den glykemiske kontrollen gitt som monoterapi eller i kombinasjonsbehandling.

I kliniske studier ga sitagliptin som monoterapi forbedret glykemisk kontroll med signifikant reduksjon i hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) og fastende og postprandial glukose. Reduksjonen i fastende plasmaglukose (FPG) ble observert etter 3 uker, første gang FPG ble målt. Insidensen av hypoglykemi som ble observert hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin, var lik den i placebogruppen. Kroppsvekten økte ikke fra baseline hos pasienter som fikk sitagliptin. Forbedring av surrogatmarkører for betacellefunksjon, inkludert HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), proinsulin/insulinratio og målinger av betacellerespons fra den hyppig utførte måltidstoleransetesten, ble observert.

Studier med sitagliptin i kombinasjon med metformin

I en 24-ukers placebokontrollert studie som undersøkte effekten og sikkerheten av sitagliptin 100 mg én gang daglig i tillegg til pågående metforminbehandling, ga sitagliptin signifikante bedringer i glykemiske parametre sammenlignet med placebo. Vektendringene fra baseline var sammenlignbare for pasienter som ble behandlet med sitagliptin og pasienter som fikk placebo. I denne studien ble det rapportert samme insidens av hypoglykemi hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin som hos pasienter på placebo.

I en 24-ukers placebokontrollert faktoriell studie med startbehandling, ga sitagliptin 50 mg to ganger daglig i kombinasjon med metformin (500 mg eller 1000 mg to ganger daglig), signifikante bedringer i glykemiske parametre sammenlignet med legemidlene i monoterapi. Den reduserte vekten ved kombinasjonsbehandling med sitagliptin og metformin var sammenlignbar med den som ble observert med metformin alene eller placebo; det var ingen endringer fra baseline for pasienter som fikk sitagliptin alene. Forekomsten av hypoglykemi var den samme på tvers av behandlingsgruppene.

Studie med sitagliptin i kombinasjon med metformin og et sulfonylureapreparat

En 24-ukers placebokontrollert studie undersøkte effekten og sikkerheten av sitagliptin (100 mg én gang daglig) i tillegg til glimepirid (alene eller i kombinasjon med metformin). Tillegg av sitagliptin til glimepirid og metformin, ga signifikante bedringer i glykemiske parametre.

Pasienter som ble behandlet med sitagliptin, fikk en liten økning i kroppsvekt (+ 1,1 kg) sammenlignet med pasientene som fikk placebo.

Studie med sitagliptin i kombinasjon med metformin og en PPAR γ -agonist

En 26-ukers placebokontrollert studie ble utformet for å evaluere effekten og sikkerheten av sitagliptin (100 mg én gang daglig) i tillegg til kombinasjonen pioglitazon og metformin. Tillegg av sitagliptin til pioglitazon og metformin førte til signifikant forbedring i glykemiske parametre. Endring fra baseline i kroppsvekt var lik hos pasienter behandlet med sitagliptin sammenlignet med placebo. Insidensen av hypoglykemi var også lik hos pasienter behandlet med sitagliptin eller placebo.

Studie med sitagliptin i kombinasjon med metformin og insulin

En 24-ukers placebokontrollert studie ble utformet for å evaluere effekten og sikkerheten av sitagliptin (100 mg én gang daglig) i tillegg til insulin (som stabil dose i minst 10 uker) med eller uten metformin (minst 1500 mg). Hos pasienter som tok en ferdigblanding av insulin, var daglig gjennomsnittsdose 70,9 U/dag. Hos pasienter som ikke tok en ferdigblanding (middels-/langtidsvirkende) av insulin, var daglig gjennomsnittsdose 44,3 U/dag. Data fra 73 % av pasientene som tok metformin er presentert i tabell 2. Tillegg av sitagliptin til insulin, førte til signifikant forbedring i glykemiske parametre. Det var ingen relevant endring i kroppsvekten fra utgangspunktet i noen av gruppene.

Tabell 2: HbA_{1c}-resultater fra placebokontrollerte studier av kombinasjonsbehandling med sitagliptin og metformin*

Studie	Gjennomsnittlig baseline HbA _{1c} (%)	Gjennomsnittlig endring fra baseline HbA _{1c} (%)	Placebo-korrigert gjennomsnittlig endring i HbA _{1c} (%) (95 % KI)
Sitagliptin 100 mg én gang daglig i tillegg til pågående metforminbehandling (n = 453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg én gang daglig i tillegg til pågående glimepirid + metforminbehandling (n = 115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg én gang daglig i tillegg til pågående pioglitazon + metformin behandling [¶] (n = 152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0, -0,5)
Sitagliptin 100 mg én gang daglig i tillegg til pågående behandling med insulin + metformin (n = 223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7, -0,4)
Startbehandling (to ganger daglig) : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (n = 183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8, -1,3)
Startbehandling (to ganger daglig) : Sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (n = 178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3, -1,8)

* Alle pasientene behandlet-populasjonen ("intention-to-treat"-analyse).

[†] Minste kvadrat gjennomsnitt justert for tidligere antihyperglykemisk behandlingsstatus og baselineverdier.

[‡] p < 0,001 sammenlignet med placebo eller placebo + kombinasjonsbehandling.

^{||} HbA_{1c} (%) i uke 24.

[¶] HbA_{1c} (%) i uke 26.

[§] Minste kvadrat gjennomsnitt justert for insulinbruk ved visitt 1 (ferdig insulinblanding versus ikke ferdig insulinblanding [middels- eller langtidsvirkende]) og baselineverdier.

I en 52-ukers studie som sammenlignet effekten og sikkerheten ved å gi sitagliptin 100 mg én gang daglig eller glipizid (et sulfonylureapreparat) som tilleggsbehandling til pasienter med inadekvat glykemisk kontroll ved monoterapi med metformin, var sitagliptin lik glipizid når det gjaldt å redusere HbA_{1c} (-0,7 % gjennomsnittlig endring fra baseline ved uke 52, hvor baseline HbA_{1c} var omtrent 7,5 % i begge gruppene). Gjennomsnittsdosen av glipizid som ble brukt i sammenligningsgruppen, var 10 mg daglig, hvor ca. 40 % av pasientene krevde en glipiziddose på ≤ 5 mg/dag gjennom hele studien. En større andel pasienter i sitagliptingruppen avsluttet likevel på grunn av manglende effekt enn i glipizidgruppen. Pasienter som ble behandlet med sitagliptin, viste en betydelig gjennomsnittlig reduksjon i kroppsvekt (-1,5 kg) fra baseline sammenlignet med en signifikant vektøkning (1,1 kg) hos pasienter som fikk glipizid. I denne studien ble forholdet mellom proinsulin og insulin, en markør for yteevnen/effektiviteten til syntesen og frigiving av insulin, forbedret med sitagliptin og forverret med glipizidbehandling. Insidensen av hypoglykemi i sitagliptingruppen (4,9 %) var signifikant lavere enn i glipizidgruppen (32,0 %).

En 24-ukers placebokontrollert studie med 660 pasienter ble designet for å vurdere insulinsparende effekt og sikkerhet av sitagliptin (100 mg en gang daglig) gitt i tillegg til insulin glargin, med eller uten metformin (minst 1500 mg), i løpet av intensivering av insulinbehandling. Blant pasienter som tok metformin var HbA_{1c} ved baseline 8,70 %, og insulindose ved baseline var 37 IU/dag. Pasientene ble instruert til å titrere dosen med insulin glargin basert på fastende glukoseverdier målt ved fingerstikk. Blant pasienter som tok metformin var økningen i daglig insulindose i uke 24, 19 IU/dag hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin og 24 IU/dag hos pasienter som ble behandlet med placebo. Reduksjonen i HbA_{1c} hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin, metformin og insulin var -1,35 % sammenliknet med -0,90 % hos pasienter som ble behandlet med placebo, metformin og insulin, en forskjell på -0,45 % [95 % KI: -0,62, -0,29]. Forekomsten av hypoglykemi var 24,9 % hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin, metformin og insulin, og 37,8 % hos pasienter som ble behandlet med placebo, metformin og insulin. Forskjellen skyldtes hovedsakelig at en høyere prosentandel av pasienter i placebogruppen opplevde 3 eller flere episoder med hypoglykemi (9,1 vs. 19,8 %). Det var ingen forskjell i forekomsten av alvorlig hypoglykemi.

Metformin

Virkningsmekanisme

Metformin er et biguanid med antihyperglykemisk effekt som reduserer både det basale og postprandiale nivå av glukose i plasma. Det stimulerer ikke insulinsekresjonen og forårsaker derfor ikke hypoglykemi.

Metformin kan virke via tre virkningsmekanismer:

- ved reduksjon av leverens produksjon av glukose ved hemming av glukoneogenesen og glykogenolysen.
- gjennom å øke følsomheten for insulin, forbedre perifert glukoseopptak og utnyttelse av glukose i muskulaturen.
- ved å forsinke absorpsjon av glukose fra tarmene

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese gjennom innvirkning på glykogensyntase. Metformin øker transportkapasiteten for spesifikke typer membranglukosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4).

Klinisk effekt og sikkerhet

Metformin har positive effekter på lipidmetabolismen hos mennesker uavhengig av preparatets virkning på forhøyet glukosemengde i blodet. Dette er vist ved terapeutiske doser i kontrollerte kliniske studier av middels og lang varighet: metformin reduserer totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglyseridnivåer.

Den prospektive randomiserte (UKPDS) studien har fastslått den langsiktige positive effekten av intensiv blodsukkerkontroll ved type 2-diabetes. Analyse av resultatene hos overvektige pasienter som ble behandlet med metformin etter å ha mislykket på diett som eneste behandling, viste:

- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for noen form av diabetesrelaterte komplikasjoner i metformin-gruppen (29,8 tilfeller/1000 pasientår) sammenliknet med kun diett (43,3 tilfeller/1000 pasientår), $p = 0,0023$, og de kombinerte gruppene som fikk sulfonylureapreparat og insulin som monoterapi (40,1 tilfeller/1000 pasientår), $p = 0,0034$
- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for diabetesrelatert dødelighet: metformin 7,5 tilfeller/1000 pasientår, kun diett 12,7 tilfeller/1000 pasientår, $p = 0,017$
- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for total dødelighet: metformin 13,5 tilfeller/1000 pasientår sammenliknet med kun diett 20,6 tilfeller/1000 pasientår ($p = 0,011$), og mot de kombinerte gruppene som fikk sulfonylureapreparat og insulin som monoterapi 18,9 tilfeller/1000 pasientår ($p = 0,021$)
- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for myokardinfarkt: metformin 11 tilfeller/1000 pasientår, kun diett 18 tilfeller/1000 pasientår, ($p = 0,01$).

TECOS var en randomisert studie med 14 671 pasienter i en «intention-to-treat»-populasjon med HbA_{1c} $\geq 6,5$ til 8,0 % med etablert kardiovaskulær sykdom. Pasientene fikk sitagliptin (7332) 100 mg daglig (eller 50 mg daglig dersom eGFR ved baseline var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m²) eller placebo

(7339) i tillegg til regional standardbehandling for HbA_{1c} og kardiovaskulære risikofaktorer. Pasienter med eGFR < 30 ml/min/1,73 m² ble ikke inkludert i studien. Studiepopulasjonen besto av 2004 pasienter ≥ 75 år og 3324 pasienter med redusert nyrefunksjon (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

I løpet av studien var den totale estimerte gjennomsnittlige forskjellen (standardavvik) i HbA_{1c} mellom sitagliptin- og placebogruppene 0,29 % (0,01), 95 % KI (-0,32, -0,27), p < 0,001.

Det primære kardiovaskulære endepunktet var sammensatt av først forekommende av kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardinfarkt, ikke-fatal slag eller sykehusinnleggelse for ustabil angina. Sekundære kardiovaskulære endepunkter besto av først forekommende av kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardinfarkt eller ikke-fatal slag, først forekommende av de individuelle komponentene av det primære sammensatte endepunktet, dødelighet av enhver årsak og sykehusinnleggelse for kongestiv hjertesvikt.

Risiko for store kardiovaskulære hendelser eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt var ikke økt etter oppfølging i median 3 år med bruk av sitagliptin i tillegg til standardbehandling, sammenliknet med standardbehandling uten sitagliptin hos pasienter med type 2-diabetes (tabell 3).

Tabell 3: Hyppighet av sammensatte kardiovaskulære utfall og sekundære hovedutfall

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Hasardratio (95 % KI)	p-verdi [†]
	n (%)	Forekomst per 100 pasientår*	n (%)	Forekomst per 100 pasientår*		
Analyse i “Intention-to-Treat”-populasjonen						
Antall pasienter	7332		7339		0,98 (0,89– 1,08)	< 0,001
Primært sammensatt endepunkt (Kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt, ikke-fatalt slag eller sykehusinnleggelse for ustabil angina)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
Sekundært sammensatt endepunkt (Kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt eller ikke-fatalt slag)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89– 1,10)	< 0,001
Sekundært utfall						
Kardiovaskulær død	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Alle myokardinfarkt (fatale og ikke-fatale)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Alle slag (fatale og ikke-fatale)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Sykehusinnleggelse for ustabil angina	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Død uansett årsak	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Sykehusinnleggelse for hjertesvikt [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Forekomst per 100 pasientår er beregnet som $100 \times (\text{totalt antall pasienter med } \geq 1 \text{ hendelse i løpet av eksponeringsperioden i studien per totalt antall pasientår med oppfølging})$.

[†] Basert på en Cox-modell stratifisert på region. For sammensatte endepunkter tilsvarer p-verdiene en test av non-inferiority som søker å vise at hasardratio er mindre enn 1,3. For alle andre endepunkter tilsvarer p-verdiene en test av forskjellene i hasardrater.

[‡] Analysen av sykehusinnleggelser for hjertesvikt ble justert for hjertesvikt i anamnesen ved baseline.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder sitagliptin/metformin i

alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

I to studier over 54 uker vurderte man sikkerhet og effekt av å legge til sitagliptin hos pediatriske pasienter i alderen 10 til 17 år med type 2-diabetes og utilstrekkelig glykemisk kontroll ved behandling med metformin med eller uten insulin. Tillegg av sitagliptin (gitt som sitagliptin + metformin eller sitagliptin + metformin med forlenget frigjøring (extended release, XR) ble sammenlignet med tillegg av placebo til metformin eller metformin XR.

I den samlede analysen av disse to studiene ble det ved uke 20 vist en overlegen reduksjon i HbA_{1c} for sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR sammenlignet med metformin. Resultatene fra de individuelle studiene var imidlertid inkonsistente. Det ble heller ikke sett bedre effekt for sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR sammenlignet med metformin ved uke 54.

Sitagliptin/Metformin Medical Valley skal derfor ikke brukes hos pediatriske pasienter i alderen 10 til 17 år av hensyn til utilstrekkelig effekt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Sitagliptin/Metformin Medical Valley

En bioekvivalensstudie på friske forsøkspersoner viste at kombinasjonstablettene Sitagliptin/Metformin Medical Valley (sitagliptin/metforminhydroklorid) var bioekvivalente med samtidig administrering av sitagliptinfosfat og metforminhydroklorid hver for seg.

De følgende utsagnene reflekterer de farmakokinetiske egenskapene til hvert enkelt virkestoff i Sitagliptin/Metformin Medical Valley.

Sitagliptin

Absorpsjon

Etter oral administrering av en dose på 100 mg til friske personer, ble sitagliptin raskt absorbert med maksimal plasmakonsentrasjon (median T_{max}) etter 1 til 4 timer etter inntak av dosen. Gjennomsnittlig AUC i plasma for sitagliptin var 8,52 mikroM x time, C_{max} var 950 nanoM. Absolutt biotilgjengelighet til sitagliptin er ca. 87 %. Sitagliptin er blitt gitt sammen med svært fettholdige måltider uten at dette hadde noen effekt på farmakokinetikken, og sitagliptin kan derfor gis med eller uten mat.

AUC i plasma for sitagliptin økte på en doseproporsjonal måte. Doseproporsjonalitet ble ikke etablert for C_{max} og C_{24timer} (C_{max} økte mer enn på en doseproporsjonal måte, og C_{24timer} økte mindre enn på en doseproporsjonal måte).

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state etter en intravenøs enkeltdose på 100 mg sitagliptin til friske personer, er ca. 198 liter. Fraksjonen av sitagliptin som er reversibelt bundet til plasmaproteiner, er lav (38 %).

Biotransformasjon

Sitagliptin utskilles hovedsakelig uendret i urinen, og metabolisme er av liten betydning. Ca. 79 % av sitagliptin utskilles uendret i urinen.

Etter en oral dose med [¹⁴C]-sitagliptin, ble ca. 16 % av radioaktiviteten utskilt som sitagliptinmetabolitter. Spornivåer av seks metabolitter ble oppdaget, og det forventes ikke at disse vil bidra til sitagliptins DPP-4-hemmende aktivitet i plasma. *In vitro*-studier indikerer at det primære enzymet som står for den begrensede metabolismen av sitagliptin, er CYP3A4 med bidrag fra CYP2C8.

In vitro-data viste at sitagliptin ikke er en hemmer av CYP-isozymerne CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 og 2B6, og ikke er en induktor av CYP3A4 og CYP1A2.

Eliminasjon

Etter administrering av en peroral dose [^{14}C]-sitagliptin til friske personer, ble ca. 100 % av den administrerte radioaktiviteten utskilt i feces (13 %) eller urin (87 %) innen en uke etter dosering. Den tilsynelatende terminale $t_{1/2}$ etter en peroral dose på 100 mg av sitagliptin, var ca. 12,4 timer. Sitagliptin akkumuleres bare minimalt etter gjentatte doser. Renal clearance var ca. 350 ml/min.

Eliminasjonen av sitagliptin skjer primært via renal utskillelse og involverer aktiv tubulær sekresjon. Sitagliptin er et substrat for hOAT-3 (human organic anion transporter-3), som kan være involvert i den renale eliminasjonen av sitagliptin. Den kliniske relevansen av hOAT-3 i sitagliptintransport er ikke fastslått. Sitagliptin er også et substrat av p-glykoprotein, som også kan være involvert i mediering av den renale eliminasjonen av sitagliptin. Ciklosporin, en p-glykoproteinhemmer, reduserte imidlertid ikke den renale clearance av sitagliptin. Sitagliptin er ikke et substrat for OCT2 eller OAT1 eller PEPT1/2 transportører. *In vitro* hemmer ikke sitagliptin OAT3 ($\text{IC}_{50} = 160 \text{ mikrom}$) eller p-glykoprotein (opptil 250 mikrom) -mediert transport ved terapeutisk relevante plasmakonsentrasjoner. I en klinisk studie hadde sitagliptin en liten effekt på plasmadigoksinkonsentrasjoner, som indikerer at sitagliptin kan være en svak hemmer av p-glykoprotein.

Pasientkarakteristika

Farmakokinetikken til sitagliptin var som regel lik hos friske personer og hos pasienter med type 2-diabetes.

Nedsatt nyrefunksjon

En åpen enkeltdosestudie ble utført for å evaluere farmakokinetikken til en redusert dose av sitagliptin (50 mg) hos pasienter med varierende grad av kronisk nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med normale, friske kontrollpersoner. Studien inkluderte pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og pasienter med ESRD på hemodialyse. I tillegg ble effektene av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til sitagliptin vurdert hos pasienter med type 2-diabetes og lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (inkludert ESRD) ved bruk av populasjonsfarmakokinetiske analyser.

Sammenlignet med normale, friske kontrollpersoner, økte AUC i plasma for sitagliptin henholdsvis ca. 1,2 ganger og 1,6 ganger hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} \geq 60$ til $< 90 \text{ ml/min}$) og hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} \geq 45$ til $< 60 \text{ ml/min}$). Da økninger i denne størrelsesorden ikke er av klinisk betydning, er det ikke nødvendig med dosejustering hos disse pasientene.

AUC i plasma for sitagliptin økte ca. 2 ganger hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} \geq 30$ til $< 45 \text{ ml/min}$), og ca. 4 ganger hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$), inkludert pasienter med ESRD på hemodialyse. Sitagliptin ble i liten grad fjernet med hemodialyse (13,5 % i løpet av en hemodialysebehandling på 3 til 4 timer som startet 4 timer etter inntak av dosen).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av sitagliptin er nødvendig hos pasienter med mildt eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score ≤ 9). Det foreligger ingen klinisk erfaring med pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score > 9). Siden sitagliptin primært utskilles via nyrene, forventes det ikke at alvorlig nedsatt leverfunksjon vil påvirke farmakokinetikken til sitagliptin.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig på grunnlag av alder. Alder hadde ingen klinisk relevant innvirkning på farmakokinetikken til sitagliptin basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av data i fase I- og fase II-studier. Eldre personer (65 til 80 år) hadde ca. 19 % høyere plasmakonsentrasjoner av sitagliptin sammenlignet med yngre personer.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til sitagliptin (enkeltdose på 50 mg, 100 mg eller 200 mg) ble undersøkt hos pediatriske pasienter (10 til 17 år) med type 2-diabetes. I denne populasjonen var dosejustert AUC for

sitagliptin i plasma ved en dose på 100 mg sitagliptin ca. 18 % lavere sammenlignet med voksne pasienter med type 2-diabetes. Det er ikke gjennomført studier med sitagliptin hos pediatriske pasienter < 10 år.

Andre pasientkarakteristika

Ingen dosejustering er nødvendig basert på kjønn, etnisitet eller kroppsmasseindeks (BMI). Disse karakteristikaene hadde ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til sitagliptin basert på en sammensatt analyse av farmakokinetiske fase I-data og en populasjonsfarmakokinetisk analyse av fase I- og fase II-data.

Metformin

Absorpsjon

Etter peroral dosering av metformin oppnås T_{max} innen 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet av en 500 mg metformintablett er ca. 50-60 % hos friske forsøkspersoner. Etter peroral dosering var den ikke-absorberte fraksjonen som finnes igjen i feces 20-30 %.

Etter peroral administrasjon er absorpsjonen av metformin mettbart og ufullstendig. Det antas at absorpsjonsfarmakokinetikken til metformin er ikke-lineær. Ved anbefalt dosering og doseringsintervall oppnås steady state-plasmakonsentrasjon innen 24 til 48 timer og ligger generelt på under 1 mikrog/ml. I kontrollerte kliniske studier oversteg ikke maksimalt metformin-plasmanivå (C_{max}) 5 mikrog/ml, selv ikke ved maksimale doser.

Mat reduserer graden og forsinker absorpsjonen av metformin. Etter administrering av en dose på 850 mg, ble det observert 40 % lavere C_{max} , 25 % reduksjon av AUC og 35 minutter forlengelse av T_{max} . Den kliniske relevansen av denne effekten er ikke kjent.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingsgraden er ubetydelig. Metformin fordeler seg i erytrocytter. C_{max} i blodet er lavere enn C_{max} i plasma og opptrer omtrent samtidig. De røde blodcellene representerer sannsynligvis et sekundært fordelingsvolum. Gjennomsnittlige Vd-verdier er mellom 63-276 liter.

Biotransformasjon

Metformin utskilles uforandret i urinen. Ingen metabolitter er blitt funnet hos mennesker.

Eliminasjon

Renal clearance for metformin er > 400 ml/min, hvilket indikerer at metformin utskilles ved glomerulærfiltrasjon og tubulær utskillelse. Etter en peroral dose er halveringstiden ca. 6,5 timer. Ved nedsatt nyrefunksjon er renal clearance redusert proporsjonalt med clearance av kreatinin, og således er eliminasjonshalveringstiden forlenget, hvilket fører til økte metformin-nivåer i plasma.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført dyreforsøk med Sitagliptin/Metformin Medical Valley.

I 16-ukers studier hvor hunder ble behandlet enten med metformin alene eller en kombinasjon av metformin og sitagliptin, ble ingen ytterligere toksisitet observert med kombinasjonen. I disse studiene ble NOEL observert som eksponeringen for sitagliptin omtrent 6 ganger human eksponering og for metformin omtrent 2,5 ganger human eksponering.

De følgende data er basert på funn i studier som er utført på sitagliptin eller metformin hver for seg.

Sitagliptin

Nyre- og levertoksisitet er observert hos gnagere ved systemiske eksponeringsnivåer som var 58 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker, mens "ingen-effekt"-nivået ble funnet å være 19 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker. Abnormaliteter i fortennene ble sett hos rotter ved eksponeringsnivåer som var 67 ganger høyere enn det kliniske eksponeringsnivået, mens "ingen-effekt"-nivået var 58 ganger høyere basert på en studie med rotter over 14 uker.

Relevansen av disse funnene for mennesker er ikke kjent. Forbigående behandlingsrelaterte fysiske tegn, hvorav noen som antyder nevrotoksisitet, for eksempel pusting med åpen munn, sikling, hvitt, skummende oppkast, ataksi, skjelving, redusert aktivitet og/eller krum holdning, ble observert hos hunder ved eksponeringsnivåer som var ca. 23 ganger høyere enn det kliniske eksponeringsnivået. I tillegg ble svært mild til mild skjelettmuskeldegenerering sett histologisk ved doser som førte til systemiske eksponeringsnivåer som var ca. 23 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker. "Ingen-effekt"-nivået for disse funnene var ved en eksponering som var 6 ganger høyere enn det kliniske eksponeringsnivået.

Sitagliptin har ikke vist seg å være gentoksisk i prekliniske studier. Sitagliptin var ikke karsinogent hos mus. Hos rotter var det økt insidens av leveradenomer og -karsinomer ved systemiske eksponeringsnivåer som var 58 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker. Siden det er vist at levertoksisitet korrelerer med induksjon av hepatisk neoplasi hos rotter, var denne økte insidensen av levertumorer hos rotter sannsynligvis sekundær til kronisk levertoksisitet ved denne høye dosen. På grunn av den høye sikkerhetsmarginen (19 ganger høyere enn "ingen-effekt"-nivået for dette funnet), anses disse neoplastiske endringene ikke å være relevante for mennesker.

Ingen bivirkninger med hensyn til fertilitet ble sett hos hann- og hunnrotter som fikk sitagliptin før og i paringstiden.

I en studie av pre-/postnatal utvikling hos rotter hadde sitagliptin ingen bivirkninger.

Studier av reproduksjonstoksisitet viste en svak behandlingsrelatert økt insidens av føtale ribbensmalformasjoner (manglende, hypoplastiske og bølgeformede ribben) i avkom av rotter ved systemiske eksponeringsnivåer som var over 29 ganger høyere enn eksponeringsnivåene for mennesker. Maternell toksisitet ble sett hos kaniner ved eksponeringsnivåer som var over 29 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker. På grunn av de høye sikkerhetsmarginene tyder ikke disse funnene på en relevant risiko for reproduksjonen hos mennesker. Sitagliptin utskilles i betydelige mengder i morsmelken hos rotter (melk/plasma-forhold: 4:1).

Metformin

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker, basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet, eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Povidon
Natriumlaurylsulfat
Natriumstearyl fumarat

Filmdrasjering (50 mg/850 mg)

Polyvinylalkohol
Makrogol/polyetylenglykol
Talkum
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E172)

Filmdrasjering (50 mg/1000 mg)

Polyvinylalkohol
Makrogol/polyetylenglykol
Talkum

Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E172)
Sort jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sitagliptin/Metformin Medical Valley 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter er pakket i

- Blistere av ugjennomsiktig PVC/PVdC og aluminium
14, 28, 30, 56, 60, 196 og 210 tabletter
- Hvite HDPE-bokser med tørkemiddelbeholder med silikagel i skrukorken
100 og 196 tabletter

Sitagliptin/Metformin Medical Valley 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter er pakket i

- Blistere av ugjennomsiktig PVC/PVdC og aluminium
14, 28, 30, 56, 60, 196 og 210 tabletter
- Hvite HDPE-bokser med tørkemiddelbeholder med silikagel i skrukorken
100 og 196 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28,
236 32 Höllviken,
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

50 mg/850 mg: 19-13215
50 mg/1000 mg: 19-13216

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. juni 2022

10. OPPDATERINGSDATO

12.01.2024