PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sitagliptin/Metformin Reddy 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter
Sitagliptin/Metformin Reddy 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sitagliptin/Metformin Reddy 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter
Varje tablett innehåller sitagliptinhydrokloridmonohydrat motsvarande 50 mg sitagliptin och 850 mg metforminhydroklorid.

Sitagliptin/Metformin Reddy 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter
Varje tablett innehåller sitagliptinhydrokloridmonohydrat motsvarande 50 mg sitagliptin och 1000 mg metforminhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Sitagliptin/Metformin Reddy 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter
Vita, bikonvexa, ovala tabletter med prägel "|" på ena sidan och utan prägel på andra sidan.
Ungefärliga tablettmått: 20 mm x 10 mm x 6 mm

Sitagliptin/Metformin Reddy 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter
Bruna, bikonvexa, ovala tabletter med prägel "7" på ena sidan och utan prägel på andra sidan.
Ungefärliga tablettmått: 21 mm x 10 mm x 7 mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2:

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

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

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Vuxna med normal njurfunktion (GFR ≥ 90 ml/min)

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

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

Patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots kombinationsterapi med maximal tolererbar dos av metformin och en sulfonureid
En dos ska ge en sitagliptindos motsvarande 50 mg två gånger dagligen (totalt 100 mg dagligen) och motsvarande metformindos som redan tas. När Sitagliptin/Metformin Reddy tas i kombination med en sulfonureid kan en lägre dos av sulfonureiden övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

Patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots kombinationsterapi med maximal tolererbar dos av metformin och en PPARγ-agonist
En dos ska ge en sitagliptindos motsvarande 50 mg två gånger dagligen (totalt 100 mg dagligen) och motsvarande metformindos som redan tas.

Patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots kombinationsterapi med insulin och maximal tolererbar dos av metformin
En dos ska ge en sitagliptindos motsvarande 50 mg två gånger dagligen (totalt 100 mg dagligen) och motsvarande metformindos som redan tas. När Sitagliptin/Metformin Reddy tas i kombination med insulin kan en lägre dos av insulinet krävas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

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

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

Särskilda patientgrupper
Nedsatt njurfunktion
Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet [GFR] ≥60 ml/min). GFR bör bedömas innan behandling med

metformininnehållande läkemedel inleds och minst en gång årligen därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t ex var tredje till var sjätte månad.

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

Om ingen lämplig styrka av Sitagliptin/Metformin Reddy finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

Sitagliptin/Metformin Reddy är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4 och 4.8)
- alla typer av akut metabolisk acidos (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidos)
- diabetespre-koma
- svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4)

- akuta tillstånd som eventuellt kan påverka njurfunktionen såsom:
  • dehydrering
  • svår infektion
  • chock
  • intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel (se avsnitt 4.4)
- akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi såsom:
  • hjärtsvikt eller svikt i andningsorganen
  • nyligen genomgången hjärtinfarkt
  • chock
- nedsatt leverfunktion
- akut alkoholförgiftning, alkoholism
- amning.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet (< 7,35), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

Patienter med kända eller misstänkta mitokondriella sjukdomar:
Metformin rekommenderas inte till patienter med kända mitokondriella sjukdomar, såsom mitokondriell encefalopati med laktacidos och strokeliknande episoder (MELAS-syndrom) och

maternellt nedärvd diabetes och dövhet (MIDD), på grund av risken för exacerbation av laktacidos och neurologiska komplikationer som kan förvärra sjukdomen.
Vid tecken och symtom som tyder på MELAS-syndrom eller MIDD efter intag av metformin ska behandlingen med metformin sättas ut omedelbart och patienten utvärderas diagnostiskt utan dröjsmål.

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

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

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

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

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

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

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

Vitamin B12-brist
Metformin kan minska vitamin B12-nivåerna i serum. Risken för låga nivåer av vitamin B12 ökar med ökad dos metformin, behandlingslängd och/eller hos patienter med riskfaktorer som är kända för att orsaka vitamin B12-brist. Vid misstanke om vitamin B12-brist (t.ex. vid anemi eller neuropati), ska serumnivåerna av vitamin B12 övervakas. Periodisk övervakning av vitamin B12 kan vara nödvändig

hos patienter med riskfaktorer för vitamin B12-brist. Metforminbehandling ska fortsätta så länge den tolereras och inte är kontraindicerad och lämplig korrigerande behandling för vitamin B12-brist ska ges i enlighet med gällande kliniska riktlinjer.

Natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Samtidig användning rekommenderas inte

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

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

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

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Patienter bör vara medvetna om risken för hypoglykemi när Sitagliptin/Metformin Reddy tas tillsammans med en sulfonureid eller insulin.

4.8 Biverkningar

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

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

Tabell 1: Biverkningsfrekvens som rapporterats från placebokontrollerade kliniska studier med sitagliptin och metformin enbart, och vid uppföljning efter godkännandet

Biverkning	**Biverkningsfrekvens**
Blodet och lymfsystemet	
trombocytopeni	Sällsynta
Immunsystemet	
överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaxi*,†	Ingen känd frekvens

Metabolism och nutrition	
hypoglykemi[†]	Vanliga
vitamin B12-brist/underskott[†]	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	
somnolens	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
interstitiell lungsjukdom[*]	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	
diarré	Mindre vanliga
illamående	Vanliga
flatulens	Vanliga
förstoppning	Mindre vanliga
övre buksmärta	Mindre vanliga
kräkningar	Vanliga
akut pankreatit[*,†,‡]	Ingen känd frekvens
fatal och icke-fatal hemorragisk och nekrotiserande pankreatit[*,†]	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	
klåda[*]	Mindre vanliga
angioödem[*,†]	Ingen känd frekvens
utslag[*,†]	Ingen känd frekvens
urtikaria[*,†]	Ingen känd frekvens
kutan vaskulit[*,†]	Ingen känd frekvens
exfoliativa hudtillstånd inkluderande Stevens-Johnsons syndrom[*,†]	Ingen känd frekvens
bullös pemfigoid[*]	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
artralgi[*]	Ingen känd frekvens
myalgi[*]	Ingen känd frekvens
smärta i extremiteter[*]	Ingen känd frekvens
ryggsmärta[*]	Ingen känd frekvens
artropati[*]	Ingen känd frekvens

Njurar och urinvägar	
nedsatt njurfunktion*	Ingen känd frekvens
akut njursvikt*	Ingen känd frekvens

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

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

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

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

Metformin
Gastrointestinala symtom rapporterades som mycket vanliga i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning av metformin. Gastrointestinala symtom som illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och aptitförlust är vanligt förekommande i början av behandlingen och är i de flesta fall spontant övergående. Ytterligare biverkningar som förknippas med metformin inkluderar metallsmak (vanliga); laktatacidos, leverfunktionsstörningar, hepatit, urtikaria, erytem och klåda (mycket sällsynta). Frekvensområdena baseras på tillgänglig information från den europeiska produktresumén för metformin.

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

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

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

sitagliptin-behandlade patienter och 0,7% hos placebo-behandlade patienter. Incidensen av pankreatit (verifierade av studiekommittén) var 0,3% hos sitagliptin-behandlade patienter och 0,2% hos placebo-behandlade.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

4.9 Överdosering

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Sitagliptin
Verkningsmekanism
Sitagliptin är en peroral, potent och mycket selektiv hämmare av dipeptidylpeptidas-4-(DPP-4)-enzymet för behandling av typ 2-diabetes. DPP-4-hämmare tillhör en klass substanser som medierar

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

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

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

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

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

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

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

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

Studie med sitagliptin i kombination med metformin och insulin
En 24-veckors placebokontrollerad studie var utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av sitagliptin (100 mg en gång dagligen) som tillägg till insulin (med en stabil dosering under minst 10 veckor) med eller utan metformin (minst 1 500 mg). Hos patienter som fick mixinsulin (tvåfasinsulin) var den genomsnittliga dagliga dosen 70,9 IE/dag. Hos patienter som fick medellång eller långverkande insulin var den genomsnittliga dagliga dosen 44,3 IE/dag. Data från 73% av patienterna som också fick metformin presenteras i tabell 2. Tillägg av sitagliptin till insulin gav signifikanta förbättringar av glykemiska parametrar. Ingen betydelsefull förändring från utgångsvärdet för kroppsvikt observerades i någon av grupperna.

Tabell 2: HbA_{1c} resultat i placebokontrollerade studier med kombinationsbehandling med sitagliptin och metformin*

Studie	Genomsnittligt utgångsvärde HbA_{1c} (%)	Genomsnittlig förändring av HbA_{1c} (%) jämfört med utgångsvärdet	Placebokorrigerad genomsnittlig förändring av HbA_{1c} (%) (95% KI)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående metforminbehandling‖ (N=453)	8,0	-0,7†	-0,7†,‡ (-0,8; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående glimepirid + metforminbehandling‖ (N=115)	8,3	-0,6†	-0,9†,‡ (-1,1; -0,7)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående pioglitazon + metformin-behandling¶ (N=152)	8,8	-1,2†	-0,7†,‡ (-1,0; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående insulin + metforminbehandling‖ (N=223)	8,7	-0,7§	-0,5§,‡ (-0,7; -0,4)
Inledande behandling (två gånger dagligen)‖: Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg	8,8	-1,4†	-1,6†,‡ (-1,8; -1,3)

(N=183)			
Inledande behandling (två gånger dagligen)‖: Sitagliptin 50 mg + metformin 1 000 mg (N=178)	8,8	-1,9†	-2,1†,‡ (-2,3; -1,8)

*****ITT-population (en intention-to-treat analys).

† Minsta kvadratmetoden justerad för tidigare antihyperglykemisk behandlingsstatus och utgångsvärde.

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

‖ HbA_{1c} (%) vid vecka 24.

¶ HbA_{1c} (%) vid vecka 26.

§ Minsta kvadratmetoden justerad för behandling med insulin vid besök 1 (mixinsulin kontra tvåfasinsulin, [medellång- eller långverkande insulin]) och utgångsvärde.

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

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

Metformin

Verkningsmekanism

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

Metformin kan verka via tre glukossänkande mekanismer:

- genom minskning av glukosproduktionen i levern, till följd av hämning av glukoneogenes och glykogenolys
- i en muskel, genom en måttlig ökning av insulinkänsligheten, vilket förbättrar det perifera upptaget och användningen av glukos
- genom fördröjning av glukosabsorptionen i tarmen.

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

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

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

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

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

Det primära kardiovaskulära effektmåttet var sammansatt av den första förekomsten av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning för instabil angina. Sekundära kardiovaskulära effektmåttet omfattade den första förekomsten av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke; första förekomst av den enskilda komponenten i den primärt sammansatta; mortalitet oavsett orsak samt sjukhusinläggning för kronisk hjärtsvikt.

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

Tabell 3: Frekvens av sammansatta kardiovaskulära utfall och viktigaste sekundära utfall

	Sitagliptin 100 mg		Placebo			
	N (%)	Incidensen per 100 patientår*	N (%)	Incidensen per 100 patientår*	Riskkvot (95% KI)	p-värde†
Analys av intention-to-treat-populationen						
Antal patienter	**7 332**		**7 339**			
Primärt sammansatt effektmått (Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning för instabil angina)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Sekundärt sammansatt effektmått (Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Sekundära utfall						
Kardiovaskulär död	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Samtliga hjärtinfarkter (fatala och icke-fatala)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Samtliga stroke (fatala och icke-fatala)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Sjukhusinläggning för instabil angina	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Död, oavsett orsak	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Sjukhusinläggning för hjärtsvikt‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

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

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

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

Pediatrisk population

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Sitagliptin/metforminhydroklorid

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

Följande redovisning avspeglar de farmakokinetiska egenskaperna för de enskilda aktiva substanserna.

Sitagliptin

Absorption

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

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

Eliminering

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Andra patientgrupper
Ingen dosjustering är nödvändig med avseende på kön, ras eller kroppsmasseindex (Body Mass Index (BMI)). Dessa variabler hade ingen kliniskt betydelsefull påverkan på sitagliptins farmakokinetik enligt en samanalys av data från flera fas I-studier och en farmakokinetisk populationsanalys av data från fas I- och fas II-studier.

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

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

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

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga djurstudier har utförts med sitagliptin/metforminhydroklorid.

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

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

Sitagliptin
Njur- och levertoxicitet observerades hos gnagare vid en systemisk exponeringsnivå som var 58 gånger den humana exponeringsnivån, medan det däremot inte sågs någon toxisk effekt vid exponeringar som var 19 gånger högre än den humana nivån. Framtandsabnormiteter observerades hos råtta vid exponeringsnivåer som var 67 gånger den kliniska exponeringsnivån; exponeringsnivån för icke-observerade-biverkningar för denna abnormitet var 58 gånger enligt 14-veckorsstudien på råtta. Betydelsen av dessa fynd för människa är inte känd. Övergående behandlingsrelaterade fysiska tecken, av vilka en del tyder på neural toxicitet, såsom andning med öppen mun, salivavsöndring, vit skummande emes, ataxi, skakningar, minskad aktivitet och/eller krökt kroppshållning, observerades hos hundar vid exponeringsnivåer som var cirka 23 gånger den kliniska exponeringsnivån. Dessutom observerades histologiskt även mycket lätt till lätt degeneration av skelettmuskulaturen vid doser som resulterade i systemiska exponeringsnivåer som var cirka 23 gånger den humana exponeringsnivån. För dessa fynd var exponeringsnivån för icke-observerade-biverkningar 6 gånger den kliniska exponeringsnivån.

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
mikrokristallin cellulosa
povidon
natriumlaurylsulfat
magnesiumstearat

Filmdragering
poly(vinylalkohol) (E123)
makrogol (E1521)
talk (E553b)
titandioxid (E171)
För 50 mg/1000 mg dessutom: röd järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/Alu/PVC-Alu Blister
Förpackning med 28, 56, 112 och 196 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Reddy Holding GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg/850 mg: 61769
50 mg/1000 mg: 61770

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-06-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-19