

Sitagliptin/Metformin STADA

ⓘ M R (F)

STADA Nordic

Filmdragerad tablett 50 mg/1000 mg

(Oval, bikonvex, brun filmdragerad tablett på cirka 21,5 mm x 10 mm och märkt "S477" på ena sidan.)

Diabetesläkemedel, Perorala diabetesmedel, kombinationer

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Metformin

Sitagliptin

ATC-kod:

A10BD07

Läkemedel från STADA Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Sitagliptin/Metformin STADA filmdragerad tablett 50 mg/1000 mg och 50 mg/850 mg

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Subventioneras endast för patienter som först provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga.

Texten är baserad på produktresumé: 2024-03-13.

Indikationer

För vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2:

Sitagliptin/Metformin Stada 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 Stada 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 Stada är indicerat som en trippel kombinationsterapi med en PPAR γ (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 PPAR γ -agonist.

Sitagliptin/Metformin Stada 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.

Kontraindikationer

Sitagliptin/metformin är kontraindicerat hos patienter med:

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

Dosering

Dosering

Dosen vid antihyperglykemisk behandling med Sitagliptin/Metformin Stada 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 $\geq$ 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 Stada 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 tas i kombination med en sulfonureid kan en lägre dos av sulfonureiden övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots kombinationsterapi med maximal tolererbar dos av metformin och en PPAR γ -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 tas i kombination med insulin kan en lägre dos av insulinet krävas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt Varningar och försiktighet).

50 mg/850 mg: För de olika metformindoserna kan kombinationen av sitagliptin och metformin också finnas i styrkor på 50 mg sitagliptin och 1000 mg metforminhydroklorid.

50 mg/1000 mg: För de olika metformindoserna kan kombinationen av sitagliptin och metformin också finnas i styrkor på 50 mg sitagliptin och 850 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 Varningar och försiktighet) ska bedömas innan behandlingsstart med metformin hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Om ingen lämplig styrka av Sitagliptin/Metformin Stada 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.	Den maximala dygnsdosen är 100 mg.

	Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	
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 ska inte ges till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Äldre

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

Pediatrisk population

Sitagliptin/metformin bör inte användas av barn och ungdomar mellan 10 och 17 år pga. otillräcklig effekt. Tillgänglig data anges i avsnitt Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik. Sitagliptin/metformin har inte studerats hos pediatrika patienter under 10 år.

Administreringssätt

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

Varningar och försiktighet

Allmänt

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

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 understödande behandling), men mycket sällsynta fall av nekrotiserande eller hemorragisk pankreatit och/eller dödsfall har rapporterats. Om man misstänker pankreatit ska behandling med sitagliptin/metformin och andra potentiellt misstänkta läkemedel sättas ut. Om akut pankreatit bekräftas bör sitagliptin/metformin 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 Kontraindikationer och Interaktioner).

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

Njurfunktion

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter, se avsnitt Dosering.

Sitagliptin/metformin är kontraindicerat för patienter med GFR <30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt Kontraindikationer.

Hypoglykemi

Patienter som behandlas med sitagliptin/metformin 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 avslutas, andra potentiella orsaker till händelsen bör utvärderas och alternativ diabetesbehandling bör påbörjas (se avsnitt Biverkningar).

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 avbrytas.

Kirurgiska ingrepp

Sitagliptin/metformin 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 ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner.

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 och som utvecklar avvikande laboratorievärden eller klinisk sjukdom (speciellt vag eller odefinierad sjukdom) bör omedelbart utvärderas för tecken på ketoacidosis eller laktatacidosis. Utvärderingen bör innefatta serumelektrolyter och ketoner, blodglukos och, om indikerat, blod pH, laktat, pyruvat och metforminnivåer. Om acidosis 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, behandlingstid 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.

Hiälpämnen

50 mg/850 mg: Detta läkemedel innehåller 27,6 mg natrium per tablett, motsvarande 1,38 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

50 mg/1000 mg: Detta läkemedel innehåller 32,5 mg natrium per tablett, motsvarande 1,63 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

50 mg/850 mg: Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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 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 laktatacidosis, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

Joderade kontrastmedel

Sitagliptin/metformin 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 Kontraindikationer och Varningar och försiktighet.

Kombinationer som kräver försiktighet vid användning

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen vilket kan öka risken för laktatacidosis, 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, itraconazol, 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-isoenzymerna. 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*.

Graviditet

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

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 Prekliniska uppgifter).

Sitagliptin/metformin 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 bröstmjolk hos råttor. Metformin utsöndras i små mängder i bröstmjolk hos människa. Det är okänt huruvida sitagliptin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Sitagliptin/metformin ska därför inte användas av kvinnor som ammar (se avsnitt Kontraindikationer).

Fertilitet

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

Trafik

Sitagliptin/metformin 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 tas tillsammans med en sulfonureid eller insulin.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Inga terapeutiska kliniska studier har utförts med sitagliptin/metformin. Sitagliptin/metformin har emellertid visat bioekvivalens med samtidigt administrerat sitagliptin och metformin (se avsnitt Farmakokinetik). 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 ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) 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 B ₁₂ -brist/underskott [†]	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	
somnolens	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
interstitiell lungsjukdom [*]	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	
illamående	Vanliga
flatulens	Vanliga
kräkningar	Vanliga
diarré	Mindre vanliga
förstoppning	Mindre vanliga
övre buksmärtor	Mindre 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-Johnson s 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 **Varningar och försiktighet**.

‡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.

Pediatrik population

I kliniska studier med sitagliptin/metformin hos pediatrika patienter mellan 10 och 17 år med typ 2-diabetes mellitus, var biverkningsprofilen generellt jämförbar med den som observerades hos vuxna. Hos pediatrika 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 m²) 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 HbA1c 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

I kontrollerade kliniska studier med friska individer administrerades engångsdoser om 800 mg sitagliptin. Minimala ökningar av QTc, 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.

Farmakodynamik

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

Sitagliptin

Verkningsmekanism

Sitagliptinfosfat är en peroral, potent och mycket selektiv hämmare av dipeptidylpeptidas-4-(DPP-4)-enzym et 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, peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ)-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 A1c (HbA_{1c}), faste-plasma-glukos (FPG) och postprandiell glukos (PPG). Sänkningar i PPG 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 PPAR γ -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 ^a (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående glimepirid + metforminbehandling ^a (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1; -0,7)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående pioglitazon + metforminbehandling (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg			

till pågående insulin + metforminbehandling ^o (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7; -0,4)
Inledande behandling (två gånger dagligen) ^o : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8; -1,3)
Inledande behandling (två gånger dagligen) ^o : 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.

^o 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 placebogrupperna 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 total kolesterol, 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 $HbA_{1c} \geq 6,5$ 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 m²) 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 m² 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 m²).

Under studiens lopp var den beräknade totala skillnaden i medelvärdet (SD) för HbA_{1c} mellan sitagliptin och placebogrupporna 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		Riskkvot (95 % KI)	p-värde [†]
	N (%)	Incidensen per 100 patientår*	N (%)	Incidensen per 100 patientår*		
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		
Sekundärt sammansatt effektmått (Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,98 (0,89–1,08)	<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 (fatale och icke-fatale)	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 $100 \times (\text{totala antalet patienter med } \geq 1 \text{ händelse under passande exponeringsperiod per totala antalet patientår av uppföljning})$.

† 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.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller sitagliptin/metformin för alla grupper av den pediatrika populationen för diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Säkerhet och effekt vid tillägg av sitagliptin hos pediatrika 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 HbA1c överlägsen för sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR jämfört med metformin vid vecka 20, däremot var resultaten från de individuella studierna inkonsekventa. Vidare uppvisade inte sitagliptin + metformin eller sitagliptin + metformin XR högre effekt jämfört med metformin vid vecka 54. Därför bör sitagliptin/metformin inte ges till pediatrika patienter mellan 10 och 17 år pga. otillräcklig effekt (se avsnitt Dosering för ytterligare information om pediatrik användning).

Farmakokinetik

Sitagliptin/metformin

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

Följande redovisning avspeglar de farmakokinetiska egenskaperna för de enskilda aktiva substanserna i sitagliptin/metformin.

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 $8,52 \mu\text{M} \cdot \text{tim}$, 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 $C_{24\text{tim}}$ (C_{max} ökade mer och $C_{24\text{tim}}$ 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 [^{14}C]-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 [^{14}C]-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 $t_{1/2}$ 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 ($\text{IC}_{50}=160 \mu\text{M}$) eller p-glykoprotein (upp till $250 \mu\text{M}$) 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 ($\text{GFR} \geq 60$ till < 90 ml/min) och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} \geq 45$ till < 60 ml/min). Eftersom ökning 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 ($\text{GFR} \geq 30$ till < 45 ml/min) och cirka 4-faldigt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 30$ 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 erythrocyter. Blodets toppvärde är lägre än toppvärdet för plasma och visar sig ungefär samtidigt. De röda blodkropparna representerar sannolikt en tvåkompartimentmodell. 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.

Prekliniska uppgifter

Inga djurstudier har utförts med sitagliptin/metformin.

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 råttor vid exponeringsnivåer som var 67 gånger den kliniska exponeringsnivån; exponeringsnivån för icke-observerade-biverkningar för denna abnormitet var 58 gånger enligt 14-veckorsstudien på råttor. 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 råttor 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 neoplasia hos råttor, var den ökade förekomsten av levertumörer hos råttor 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 råttor med sitagliptin, observerades inga biverkningar. Reproduktionstoxikologiska studier på råttor 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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

Hjälpämnen med känd effekt

En tablett innehåller 27,6 mg natrium och 13,7 mg laktos (som monohydrat).

En tablett innehåller sitagliptinhydrokloridmonohydrat motsvarande 50 mg sitagliptin och 1000 mg metforminhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

En tablett innehåller 32,5 mg natrium.

Fullständig förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Povidon
Natriumlaurylsulfat
Natriumstearylfumarat

Filmdragering

50 mg/850 mg:

Laktosmonohydrat
Hypromellos E464
Titandioxid E171
Triacetin
Järnoxid röd E172
50 mg/1000 mg:
Polyvinylalkohol E1203
Makrogol E1521
Talk E553b
Titandioxid E171
Järnoxid röd E172
Svart järnoxid E172

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för metformin är framtagen av företaget Novartis för Eucreas®, Icandra, Zomarist

Miljörisk: Användning av metformin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Metformin bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Metformin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Disclaimer:

With the exception of the literature studies and the Novartis Core data sheet, all studies used in this Environmental Assessment are the property of Janssen. Novartis has been authorised by Janssen to use the study reports for the purpose of contributing to the Swedish www.fass.se database.

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 186664.64 \cdot 100$$

$$\text{PEC} = 25.57 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 186664.64 kg metformin hydrochloride (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green algae (Pseudokirchneriella subspicata) (OECD201) (Springborn Smithers Study No. 13751.6179):

EC50 72 h (growth rate) > 99.0 mg/L

NOEC = 99.0 mg/L

Crustacean (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) = 64.0 mg/L (EC Test Guideline 92/69/EEC C.2) (Cleuvers 2003)

EC₅₀ 48 h (immobilisation) > 110 mg/L (OECD 202) (Springborn Smithers Study No. 13751.6180)

Chronic toxicity

NOEC 21 days = 100.0 mg/L (OECD 211) (Smithers Viscient AG Study #1149.001.230)

Fish:

Acute toxicity (*Danio rerio*, zebrafish)

LC50 96 h (mortality) > 110.0 mg/L; no effect up to the highest concentration tested (OECD203) (Springborn Smithers Study No.13751.6181)

Chronic toxicity (*Pimephales promelas*, fathead minnow)

NOEC 32 days = 10.3 mg/L; no effect up to the highest concentration tested (OECD 210) (Smithers Viscient AG Study # 1149.001.122)

Other ecotoxicity data:

Bacterial respiration inhibition

EC₅₀ 3 h > 750 mg/L

NOEC = 1.5 mg/L (activated sludge respiration inhibition) (OECD209) (Smithers Viscient Study No. 13674.6228)

Sediment-dwelling organisms (Chironomus riparius, non-biting midge)

NOEC 28 days ≥ 100 mg/kg; no effect up to the highest concentration tested (OECD 218) (Smithers Viscient AG Study # 1149.001.173)

PNEC derivation:

PNEC = 1030 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used if three chronic toxicity studies from three trophic levels are available. The NOEC for chronic toxicity in fish has been used for this calculation.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 25.57 µg/L / 1030 µg/L = 0.025, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of metformin has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

35.5 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (OECD 301B). (Smithers Viscient Study No. 13674.6229)

Simulation studies:

DT₅₀ (total system) = 43.0 – 53.0 days (OECD 308, 101 days). (Smithers Viscient Study No. 13674.6233)

At each sampling interval, the samples from each test system were separated into water and sediment fractions. The Day 0 and Day 3 sediment samples were extracted once with acetonitrile and once with acetonitrile:purified reagent water (80:20, v:v). The Day 3 samples were extracted two additional times with acetonitrile:purified reagent water:concentrated hydrochloric acid (80:20:0.1, v:v:v) for a total of four

extractions. The Day 14 to Day 101 samples were extracted once with acetonitrile and twice with acetonitrile:purified reagent water:concentrated hydrochloric acid (80:20:0.1, v:v:v) for a total of three extractions.

Ultimate biodegradation was observed in the aerobic test systems. The cumulative amount of evolved $^{14}\text{CO}_2$ was 18.0% of applied radioactivity (AR) and 2.2% AR for the two test systems at Day 101. Evidence of primary biodegradation was observed for [^{14}C]metformin hydrochloride in the aerobic water/sediment test samples. Several minor regions of radioactivity were observed in some of the chromatograms for both aquatic sediment systems. In all cases, these peaks represented less than 10% of the applied radioactivity and were not considered further.

Justification of chosen degradation phrase:

According to the pass criteria for OECD308 studies, metformin can be classified as 'Metformin is slowly degraded in the environment' (DT_{50} for total system ≤ 120 days).

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

$\log P = -2.48$ (OECD107) (Smithers Viscent Study No. 13674.6227)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log P < 4$, metformin has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Intravenous single-dose studies in normal subjects demonstrate that metformin hydrochloride is excreted unchanged in the urine and does not undergo hepatic metabolism (no metabolites have been identified in humans) nor biliary excretion. Renal clearance is approximately 3.5 times greater than creatinine clearance, which indicates that tubular secretion is the major route of elimination. Following oral administration, approximately 90% of the absorbed drug is eliminated via the renal route within the first 24 hours, with a plasma elimination half-life of approximately 6.2 hours. In blood, the elimination half-life is approximately 17.6 hours, suggesting that the erythrocyte mass may be a compartment of distribution. (Eucreas[®], Novartis Core data sheet, 2016)

PBT/vPvB assessment

Metformin cannot be considered a potential PBT substance, as it is neither persistent, nor has potential for bioaccumulation or toxicity in aquatic organisms.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- Springborn Smithers Study No. 13751.6179. Final report: 07 January 2011. Metformin Hydrochloride - 72-Hour Acute Toxicity Test with Freshwater Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*, Following OECD Guideline #201 and the Official Journal of the European Communities L220/36, Method C.3
- Cleuvers, M. (2003), Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Tox. Letts.* 2003, 142, pp.185-194.
- Springborn Smithers Study No. 13751.6180. Final report: 11 January 2011. Metformin Hydrochloride - Acute Toxicity to Water Fleas, (*Daphnia magna*) Under Static Conditions, Following OECD Guideline #202 and The Official Journal of the European Communities L142/456, Method C.2

- Smithers Viscient AG Study #1149.001.230. Final report: 14 December 2011. Metformin HCl: Chronic reproduction test with daphnids (*Daphnia magna*) under semi-static conditions
- Springborn Smithers Study No.13751.6181. Final report: 14 January 2011. Metformin Hydrochloride - Acute Toxicity to Zebra Fish (*Brachydanio rerio*) Under Static Conditions, Following OECD Guideline Number 203 and The Official Journal of the European Communities L 142/446, Method C.1
- Smithers Viscient AG Study # 1149.001.122. Final report: 15 December 2011. Metformin HCl: Early Life-Stage Toxicity Test with Fathead Minnow (*Pimephales promelas*) under Flow-through Conditions
- Smithers Viscient Study No. 13674.6228. Final report: 06 March 2012. Metformin Hydrochloride - Activated Sludge Respiration Inhibition Test Following OECD Guideline 209
- Smithers Viscient AG Study # 1149.001.173. ¹⁴C-Metformin HCl: Chronic toxicity test with midge larvae (*Chironomus riparius*) in a water/sediment system. Final report: 14 December 2011.
- Smithers Viscient Study No. 13674.6229. Final report: 03 November 2011. Metformin hydrochloride - Determination of the Biodegradability of a Test Substance Based on OECD Method 301B (CO₂ Evolution Test)
- Smithers Viscient Study No. 13674.6233. Final report: 29 December 2011. [¹⁴C]Metformin Hydrochloride - Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems Following OECD Guideline 308
- Smithers Viscient Study No.13674.6227. Final report: 3 November 2011. Metformin Hydrochloride - Determining the Partitioning Coefficient (n-Octanol/Water) by the Flask-Shaking Method Following OECD Guideline 107
- Eucreas[®] (vildagliptin metformin fixed combination), Novartis Core data sheet, Version 3.0, 28 November 2016.

Miljöinformationen för sitagliptin är framtagen av företaget MSD för Efficib[®], Janumet[®], Januvia[®], Ristaben, Ristfor, Steglujan, Tesavel[®], Velmetia[®], Xelevia[®]

Miljörisk: Användning av sitagliptin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Sitagliptin är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Sitagliptin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.28 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 2 011.1551 kg (49.0658 kg sitagliptin, 1.5972 kg sitagliptinfumarat, 1 628.3372 kg sitagliptinfosfatmonohydrat and 332.1549 kg sitagliptinhydrokloridmonohydrat) (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA) (Ref I)

$R = 0\%$ removal rate (worst case assumption)

$P =$ number of inhabitants in Sweden $= 10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. II)

$D =$ factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. II)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (OECD 201) (Ref. III):

EC_{50} 72 h (growth rate) > 39 mg/L

NOEC = 2.2 mg/L

Crustacean, water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC_{50} 48 h (immobility) = 60 mg/L (OECD 202) (Ref. IV)

NOEC = 25 mg/L

Chronic toxicity

NOEC 21 day (survival, reproduction, and growth) = 9.8 mg/L (OECD 211) (Ref. V)

No effects seen up to highest concentration tested

Fish, fathead minnow (Pimephales promelas):

Acute toxicity

LC_{50} 96 h (mortality) > 100 mg/L (OECD 203) (Ref. VI)

NOEC = 100 mg/L

No effects seen up to highest concentration tested

Chronic toxicity

NOEC 33 days (percent live normal fry, total length and dry weight) = 9.2 mg/L (OECD 210) (Ref. VII)

No effects seen up to highest concentration tested

PNEC = 220 μ g/L (2200 μ g/L / 10 based on the most sensitive chronic NOEC for the green algae with an assessment factor (AF) of 10)

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 0.28/220 = 0.0013$, i.e. $PEC/PNEC \leq .1$ which justifies the phrase "Use of sitagliptin has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Inherent Biodegradation (OECD 302B) (Ref. VIII)

7% loss of parent in 28 days

Sludge Biodegradation (OECD 314) (Ref. IX):

75% elimination (loss of parent) at Day 28, 40% evolved as CO_2

DT_{50} for loss of parent = 21.1 hours

DT_{50} for CO_2 production = 108 days

Sediment Transformation (OECD 308) (Ref. X):

DT₅₀: 139 – 169 days

The aerobic and anaerobic water/sediment metabolism of MK-0431 (butaneamine-14C]L-000224715-004B006) was studied in two water/sediment systems under laboratory conditions using [14C]MK-0431. The two aerobic and two anaerobic sediments varied in textural characteristics, organic matter content and microbial content (Taunton River aerobic, Taunton River anaerobic, Weweantic River aerobic and Weweantic River anaerobic sediments). The untreated flooded sediment samples (50 g dry weight sediment plus 150 mL water) were incubated under aerobic and anaerobic conditions for at least one week. Following incubation, [14C]MK-0431 was applied to the water layers of each of the systems to achieve a final nominal concentration of approximately 1 mg/L in the water layer. A flow-through test system was used in order to determine the aerobic rate and route of degradation of [14C]MK-0431 at a temperature of 20 ± 2°C continuously in the dark. For the aerobic test systems, the aerobic environment was maintained by continuously bubbling hydrated air through the water layer for 103 days. The anaerobic test systems were prepared in a nitrogen atmosphere and tightly sealed throughout the study to ensure anaerobic test conditions. All test systems used potassium hydroxide (KOH) and ethylene glycol organic volatile traps to collect 14CO₂ and any volatile components that evolved during the study. Water and sediment samples from all test systems were assayed at 0, 4, 12, 26, 60 and 103 days after application of the test substance. The test conditions outlined in the study protocol were maintained throughout the study.

Duplicate samples were analyzed from the water layer and sediment extractables at each sampling interval. The sediment was extracted two times with 300 mL of acetonitrile:water:concentrated hydrochloric acid (80:20:0.5). The water layer and sediment extractables were analyzed separately by HPLC/RAM and radioassayed using LSC to determine the amount of [14C]MK-0431 (parent) and degradation products in the samples. Radioactivity in the nonextractable sediment residues (bound sediment residues) were quantified by combustion analysis and radioassay. The liquid volatile organic traps were also radioassayed.

Results of the OECD 308 study suggest that very little primary degradation of sitagliptin occurred in the aerobic and anaerobic sediment-water systems. The times of disappearance of 50 percent of the parent (DT₅₀) from the aqueous layers were 6.5 to 20.9 days and 138.6 to 266.5 days in the aerobic and anaerobic test systems, respectively. The results of the study also indicated that sitagliptin has the potential for sorption to sediments. The mass balance results from day 103 indicated that up to 78% of the dosed radioactivity was found in the extractable sediment fraction and up to 28% was found in the bound fraction. Percent radioactivity was primarily parent molecule (~79%) with no degradates exceeding 10% total applied radioactivity at any time. Total system half-life ranged from 136 – 169 days.

Abiotic degradation

Hydrolysis:

No significant degradation (Half life = 895 days at pH 7) (OECD 111) (Ref. XI)

Photolysis:

No potential for phototransformation between 295 and 800 nm (OECD 316) (Ref. XII)

Justification of chosen degradation phrase:

Sitagliptin is slightly degradable in biological systems, however does not meet the criteria for ready degradability. In addition, the half-life in the total system exceeded 120 days, therefore the phrase "Sitagliptin is potentially persistent in the environment" was thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

$\text{Log } K_{ow} = -0.03$ at pH 7 (OECD 107) (Ref. XIII)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\text{log } K_{ow} < 4$ at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

References

- I. Data from IQVIA "Consumption assessment in kg for input to environmental classification - updated 2023 (data 2022)".
- II. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- III. Wildlife International, 2009. "Sitagliptin: A 96-Hour Toxicity Test with the Freshwater Alga (*Pseudokirchneriella subcapitata*)," Project No., 105A-187A, WIL, Easton, MD, USA, 01 June 2009.
- IV. Toxikon Corporation, 2004. "MK-0431: Acute Toxicity to the Water Flea, *Daphnia magna*, Under Static Conditions," Study No., 04J0005a, Jupiter, FL, USA, 08 July 2004.
- V. Wildlife International, 2006. "MK-0431: A Flow-Through Life-Cycle Toxicity Test with the Cladoceran (*Daphnia magna*)," Project No., 105A-146, WIL, Easton, MD, USA, 27 June 2006.
- VI. Toxikon Corporation, 2004. "MK-0431: Acute Toxicity to Fathead Minnow, *Pimephales promelas*, Under Static Conditions," Study No., 04J0005b, Jupiter, FL, USA, 29 June 2004.
- VII. Wildlife International, 2006. "MK-0431: An Early Life-Stage Toxicity Test with the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*)," Project No., 105A-147, WIL, Easton, MD, USA, 05 July 2006
- VIII. Wildlife International, 2005. "MK-0431: An Evaluation of Inherent Biodegradability Using the Zahn-Wellens/EMPA Test," Project No., 105E-108, WIL, Easton, MD, USA, 07 December 2005.
- IX. Wildlife International, 2009. "[14C] MK-0431: Biodegradation in Activated Sludge," Project No., 105E-146, WIL, Easton, MD, USA, 17 September 2009.
- X. Springborn Smithers Laboratories, 2007. "[14C]MK-0431: Aerobic and Anaerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems Following OECD Guideline 308," Study No., 359.6128, SSL, Wareham, MA, USA, 05 October 2007.
- XI. Wildlife International, 2005. "MK-0431: An Evaluation of Hydrolysis as a Function of pH," Project No., 105C-102, WIL, Easton, MD, USA, 07 December 2005.
- XII. Wildlife International, 2005. "Phototransformation Potential of MK-0431," Project No., 105C-103, WIL, Easton, MD, USA, 02 December 2005.
- XIII. Wildlife International, 2009. "Determination of n-Octanol/Water Partition Coefficient of MK-0431 by the Shake Flask Method," Project No., 105C-118, WIL, Easton, MD, USA, 27 January 2009.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett.

50 mg/850 mg: Oval, bikonvex, rosa filmdragerad tablett på cirka 20,5 mm x 9,5 mm och märkt "S476" på ena sidan.

50 mg/1000 mg: Oval, bikonvex, brun filmdragerad tablett på cirka 21,5 mm x 10 mm och märkt "S477" på ena sidan.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 50 mg/1000 mg Oval, bikonvex, brun filmdragerad tablett på cirka 21,5 mm x 10 mm och märkt "S477" på ena sidan.

56 tablett(er) blister, 132:56, (F)

196 tablett(er) blister, 358:40, (F)

Filmdragerad tablett 50 mg/850 mg Oval, bikonvex, rosa filmdragerad tablett på cirka 20,5 mm x 9,5 mm och märkt "S476" på ena sidan.

56 tablett(er) blister, 66:26, (F)

196 tablett(er) blister, 379:-, (F)