VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Janumet 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat som tilsvarer 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Kapselformet, rosa filmdrasjert tablett merket med "515" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne pasienter med diabetes mellitus type 2:

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

Janumet er indisert i kombinasjon med et sulfonylureapreparat (dvs. trippel kombinasjonsterapi) hos pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i tillegg til maksimal dose av metformin og sulfonylureapreparatet ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Janumet er indisert for trippel kombinasjonsbehandling med en peroksisomproliferatoraktiverende reseptor gamma (PPARγ) agonist (f. eks. en tiazolidindion) som et supplement hos pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i tillegg til maksimal dose av metformin og en PPARγ-agonist ikke gir adekvat kontroll.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

Pasienter som går over fra kombinasjonsterapi med sitagliptin og metformin
For pasienter som går over fra kombinasjonsterapi med sitagliptin og metformin, skal startdosen Janumet tilsvare den dosen sitagliptin og metformin som allerede tas.

Pasienter som ikke har adekvat glykemisk kontroll med kombinasjonsterapi med maksimal dose metformin og sulfonylureapreparat
Dosen skal tilsvare 50 mg sitagliptin dosert to ganger daglig (100 mg total daglig dose) og en dose av metformin lik dosen som allerede er tatt. Når Janumet gis i kombinasjon med et sulfonylureapreparat, kan det være nødvendig å redusere dosen av sulfonylureapreparatet for å redusere risiko for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

For pasienter som ikke er adekvat kontrollert med kombinasjonsterapi med maksimal dose metformin og en PPARγ-agonist
Dosen skal tilsvare 50 mg sitagliptin dosert to ganger daglig (100 mg total daglig dose) og en dose av metformin lik dosen som allerede er tatt.

For pasienter som ikke er adekvat kontrollert med kombinasjonsterapi med insulin og høyest tolererte dose metformin
Dosen skal tilsvare 50 mg sitagliptin to ganger daglig (100 mg total daglig dose) og en dose metformin lik den dosen som allerede tas. Når Janumet gis i kombinasjon med insulin, kan det være nødvendig å redusere dosen av insulin for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

Janumet er også tilgjengelig med andre doser metformin; 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydroklorid eller 1000 mg metforminhydroklorid.

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

Spesielle populasjoner
Nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] ≥ 60 ml/min). Janumet skal ikke gis til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 60 ml/min) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon
Janumet må ikke gis til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Eldre
Da metformin og sitagliptin skilles ut via nyrene, skal Janumet brukes med forsiktighet hos eldre. Monitorering av nyrefunksjonen er nødvendig for å forhindre metforminrelatert laktacidose, særlig hos eldre (se pkt. 4.3 og 4.4). ~~Det foreligger begrensede sikkerhetsdata hos pasienter > 75 år, og det må derfor utvises forsiktighet.~~

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av Janumet hos barn og ungdom fra fødsel til < 18 år er ikke fastslått. Data er ikke tilgjengelig.

Administrasjonsmåte
Janumet skal tas to ganger daglig i forbindelse med måltid for å redusere gastrointestinale bivirkninger forbundet med metformin.

4.3 Kontraindikasjoner

Janumet er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4 og 4.8)
- diabetes ketoacidose, diabetisk prekoma
- moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 60 ml/min) (se pkt. 4.4)
- akutte tilstander som kan påvirke nyrefunksjonen, f.eks.:
  - dehydrering
  - alvorlige infeksjoner
  - sjokk
  - intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler (se pkt. 4.4)
  - akutt eller kronisk lidelse som kan medføre vevshypoksi, som for eksempel:
  - hjerte- eller respirasjonssvikt
  - nylig myokardinfarkt
  - sjokk
- nedsatt leverfunksjon
- akutt alkoholforgiftning eller alkoholisme
- amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt
Janumet skal ikke gis til pasienter med type 1-diabetes og må ikke brukes ved behandling av diabetes ketoacidose.

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

Laktacidose
Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig (høy dødelighet uten rask behandling) metabolsk komplikasjon som kan oppstå på grunn av akkumulering av metformin. Rapporterte tilfeller av laktacidose hos pasienter på metformin er primært oppstått hos diabetespasienter med betydelig nedsatt nyrefunksjon. Risikoen for laktacidose kan og bør reduseres ved å ta hensyn til andre risikofaktorer, f. eks. inadekvat kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste, overdrevet alkoholinntak, nedsatt leverfunksjon og tilstander forbundet med hypoksi.

Diagnose
Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, magesmerter og hypotermi etterfulgt av koma. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet, plasmalaktatnivåer over 5 mmol/liter, økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold. Dersom det er mistanke om metabolsk acidose, bør behandlingen med legemidlet seponeres, og pasienten legges inn på sykehus umiddelbart (se pkt. 4.9).

Nyrefunksjon
Metformin og sitagliptin skilles hovedsakelig ut via nyrene. Risikoen for metforminrelatert laktacidose øker med graden av nedsatt nyrefunksjon, og derfor bør serumkreatininnivået fastsettes regelmessig:
- minst én gang i året for pasienter med normal nyrefunksjon

- minst to til fire ganger i året for pasienter med serumkreatininnivåer i øvre grense av normalområdet og hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon forekommer ofte og asymptomatisk hos eldre pasienter. Særlig forsiktighet bør utvises i situasjoner hvor nyrefunksjonen kan være nedsatt, for eksempel ved oppstart av antihypertensiv behandling eller behandling med diuretika eller under oppstart av behandling med et NSAID.

Hypoglykemi
Pasienter som får Janumet i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller med insulin, kan ha økt risiko for hypoglykemi. Derfor kan det være nødvendig å redusere doseringen av sulfonylureapreparatet eller insulin.

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

Kirurgi
Da Janumet inneholder metforminhydroklorid, bør behandlingen seponeres 48 timer før elektiv kirurgi med generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen bør vanligvis ikke startes opp igjen før
48 timer etter inngrepet og kun etter at nyrefunksjonen er undersøkt og erklært normal.

Administrering av jodholdige kontrastmidler
Intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler ved radiologiske undersøkelser kan føre til nyresvikt, noe som har vært satt i forbindelse med laktacidose hos pasienter behandlet med metformin. Derfor bør behandlingen seponeres før eller ved tidspunktet for undersøkelsen og ikke startes opp igjen før 48 timer etter undersøkelsen, og først etter at nyrefunksjonen er undersøkt på nytt og funnet normal (se pkt. 4.5).

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Det er ikke foretatt interaksjonsstudier på Janumet. Men slike studier er utført med hvert av de aktive stoffene, sitagliptin og metformin.

Det er økt risiko for laktacidose ved akutt alkoholforgiftning (særlig ved faste, feilernæring eller leverinsuffiens) som følge av virkestoffet metformin i Janumet (se pkt. 4.4). Inntak av alkohol eller legemidler som inneholder alkohol, bør unngås (se pkt. 4.3).

Kationiske legemidler som elimineres via renal tubulær sekresjon (f.eks. cimetidin), kan interagere med metformin ved å konkurrere om felles tubulære transportsystemer. En studie på sju friske

forsøkspersoner viste at 400 mg cimetidin gitt to ganger daglig økte systemisk metformineksponering (AUC) med 50 % og C_{max} med 81 %. Derfor bør nøye monitorering av glykemisk kontroll, dosejustering innenfor anbefalt doseområde og endring i diabetesbehandling vurderes når kationiske legemidler som elimineres via renal tubulær sekresjon, gis samtidig.

Intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler kan føre til nyresvikt, som resulterer i akkumulering av metformin og risiko for laktacidose. Derfor bør behandlingen seponeres før eller ved tidspunktet for undersøkelsen og ikke startes opp igjen før 48 timer etter undersøkelsen, og først etter at nyrefunksjonen er undersøkt på nytt og funnet normal (se pkt. 4,4).

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

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

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

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

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

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

Effekter av sitagliptin på andre legemidler
Digoksin: Sitagliptin hadde liten effekt på plasmakonsentrasjonen til digoksin. Etter administrering av 0,25 mg digoksin sammen med 100 mg sitagliptin daglig i 10 dager økte AUC for digoksin i plasma med gjennomsnittlig 11 %, og C_{max} i plasma med gjennomsnittlig 18 %. Ingen dosejusteringer av digoksin anbefales. Pasienter med risiko for digoksinforgiftning bør likevel monitoreres når sitagliptin og digoksin administreres samtidig.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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

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

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

Amming
Det er ikke utført studier hos diegivende dyr med kombinasjonen av de aktive stoffene i dette legemidlet. I studier med hvert enkelt av virkestoffene har både sitagliptin og metformin gått over i morsmelken til diegivende rotter. Metformin går over i human morsmelk i små mengder. Det er ikke kjent om sitagliptin går over i human morsmelk. Janumet skal derfor ikke brukes av kvinner som ammer (se pkt. 4.3).

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Janumet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner bør en likevel ta i betraktning at svimmelhet og somnolens har blitt rapportert.

I tillegg må pasientene advares om risikoen for hypoglykemi når Janumet brukes i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller med insulin.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Det har ikke blitt utført noen terapeutiske kliniske studier med Janumet tabletter, men det er vist at Janumet er bioekvivalent med sitagliptin og metformin administrert samtidig (se pkt. 5.2). Alvorlige bivirkninger, inkludert pankreatitt og overfølsomhetsreaksjoner, er rapportert. Hypoglykemi er rapportert i kombinasjon med sulfonylurea (13,8 %) og insulin (10,9 %).

Sitagliptin og metformin
Bivirkninger i tabellformat
Bivirkninger er listet opp nedenfor etter MedDRAs organklassesystem og frekvens (Tabell 1). Frekvensene er definert som: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10000) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkningsfrekvens identifisert i placebokontrollerte kliniske studier med kombinasjonen sitagliptin og metformin gitt alene og etter markedsføring

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

[*] Bivirkningene ble identifisert ved overvåking etter markedsføring.

[†]**Se pkt. 4.4.**

[‡] Se *TECOS kardiovaskulær sikkerhetsstudie* under.

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

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

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

Metformin
Gastrointestinale symptomer ble rapportert som svært vanlig ved bruk av metformin i kliniske studier og etter markedsføring. Gastrointestinale symptomer som kvalme, oppkast, diaré, abdominalsmerter og tap av appetitt, forekommer mest hyppig under behandlingsstart og forsvinner spontant i de fleste tilfellene. Ytterligere bivirkninger sett i sammenheng med metformin inkluderer metallsmak (vanlig), laktacidose, leverfunksjonslidelser, hepatitt, urtikaria, erytem og pruritus (svært sjelden). Langtidsbehandling med metformin har vært sett i sammenheng med redusert opptak av vitamin B12, som i svært sjeldne tilfeller kan medføre klinisk signifikant vitamin B12-mangel (f.eks. megaloblastanemi). Frekvenskategoriseringen er basert på informasjon fra preparatomtalene til metformin som er tilgjengelig i EU.

TECOS kardiovaskulær sikkerhetsstudie
«Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin» (TECOS) inkluderte 7332 pasienter som ble behandlet med sitagliptin 100 mg daglig (eller 50 mg daglig dersom eGFR ved baseline var > 30 og < 50 ml/min/1,73 m^2) og 7339 pasienter som ble behandlet med placebo i en «intention-to-treat»-populasjon. Begge behandlinger ble gitt i tillegg til standardbehandling, med mål å oppnå regionale standarder for HbA_{1C} og kardiovaskulære risikofaktorer. Samlet forekomst av alvorlige bivirkninger hos pasienter som fikk sitagliptin var tilsvarende som hos pasienter som fikk placebo.

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

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

I kontrollerte kliniske forsøk med friske personer ble det gitt enkeltdoser på opptil 800 mg sitagliptin. Minimale økninger i QTc, som ikke ble ansett for å være klinisk relevant, ble observert i en studie med en dose på 800 mg sitagliptin. Det foreligger ingen erfaring med doser over 800 mg i kliniske studier. I fase 1-multidosestudier ble det ikke observert noen doseavhengig klinisk bivirkning ved

administrering av sitagliptin i doser opptil 600 mg per dag i perioder opptil 10 dager og 400 mg per dag i perioder opptil 28 dager.

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Blodglukosesenkende midler, ekskl. insulin, Kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10BD07

Janumet er en kombinasjon av to antihyperglykemiske legemidler som har komplementær virkningsmekanisme for å forbedre glykemisk kontroll hos pasienter med type 2-diabetes: sitagliptinfosfat, en dipeptidylpeptidase 4-hemmer (DPP-4) og metforminhydroklorid, et stoff i klassen biguanider.

<u>Sitagliptin</u>
Virkningsmekanisme
Sitagliptinfosfat er en aktiv, peroral, potent og svært selektiv hemmer av dipeptidylpeptidase 4-enzymet (DPP-4) til behandling av type 2-diabetes. DPP-4-hemmere er en gruppe legemidler som øker nivåene av aktive inkretinhormoner. Ved å hemme DPP4-enzymet fører sitagliptin til en økning i nivåene av de to kjente aktive inkretinhormonene glukagon-likt peptid-1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotropisk peptid (GIP). Inkretinene er en del av et endogent system som er involvert i den fysiologiske reguleringen av glukosehomeostase. Når blodglukosekonsentrasjonen er normal eller forhøyet, øker GLP-1 og GIP insulinsyntesen og frigjøringen av insulin fra betaceller i bukspyttkjertelen. I tillegg senker GLP-1 glukagonsekresjonen fra alfaceller i bukspyttkjertelen, noe som fører til redusert glukoseproduksjon i leveren. Når blodglukosekonsentrasjonen er lav, ses ingen stimulering av insulinfrigjøring eller suppresjon av glukagonsekresjon. Sitagliptin er en potent og svært selektiv hemmer av enzymet DPP-4, og hemmer ikke de nært relaterte enzymene DPP-8 og DPP-9 ved terapeutiske konsentrasjoner. Sitagliptin har en annen kjemisk oppbygning og farmakologisk effekt enn GLP-1-analoger, insulin, sulfonylureapreparater eller meglitinider, biguanider, peroksisomproliferatoraktivert reseptor gamma (PPARγ)-agonister, alfaglukosidasehemmere og amylinanaloger.

I en todagers studie hos friske frivillige økte sitagliptin alene konsentrasjonen av aktiv GLP-1 mens metformin alene økte konsentrasjonen av aktiv og total GLP-1 tilsvarende. Samtidig administrasjon av sitagliptin og metformin hadde en tilleggseffekt på konsentrasjonen av aktiv GLP-1. Sitagliptin, men ikke metformin, økte konsentrasjonen av aktiv GLP.

Klinisk effekt og sikkerhet
Generelt forbedret sitagliptin den glykemiske kontrollen gitt som monoterapi eller i kombinasjons-behandling.

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

Studier med sitagliptin i kombinasjon med metformin

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

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

Studie med sitagliptin i kombinasjon med metformin og et sulfonylureapreparat

En 24-ukers placebokontrollert studie undersøkte effekten og sikkerheten av sitagliptin (100 mg én gang daglig) i tillegg til glimepirid (alene eller i kombinasjon med metformin). I tillegg ga sitagliptin sammen med glimepirid og metformin signifikante bedringer i glykemiske parametre. Pasienter som ble behandlet med sitagliptin, fikk en liten økning i kroppsvekt (+ 1,1 kg) sammenlignet med pasientene som fikk placebo.

Studie med sitagliptin i kombinasjon med metformin og en PPARγ-agonist

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

Studie med sitagliptin i kombinasjon med metformin og insulin

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

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

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

*Alle pasientene behandlet i populasjonen ("intention-to-treat"-analyse).
[†]Minste kvadrat gjennomsnitt justert for tidligere antihyperglykemisk behandlingsstatus og baselineverdier.
‡p<0,001 sammenlignet med placebo eller placebo + kombinasjonsbehandling.
[‖]HbA_{1c} (%) i uke 24.
[¶]HbA_{1c} (%) i uke 26.
[§]Minste kvadrat gjennomsnitt justert for insulinbruk ved visitt 1 (ferdigblandet versus ikke ferdigblandet [middels eller langtidsvirkende]) og baselineverdier.

I en 52-ukers studie som sammenlignet effekten og sikkerheten ved å gi sitagliptin 100 mg én gang daglig eller glipizid (et sulfonylureapreparat) som tilleggsbehandling til pasienter med inadekvat glykemisk kontroll ved monoterapi med metformin, var sitagliptin lik glipizid når det gjaldt å redusere HbA1c (-0,7 % gjennomsnittlig endring fra baseline ved uke 52, hvor baseline HbA_{1c} var omtrent 7,5 % i begge gruppene). Gjennomsnittsdosen av glipizid, som ble brukt i sammenligningsgruppen, var 10 mg daglig, hvor ca. 40 % av pasientene krevde en glipiziddose på ≤ 5 mg/dag gjennom hele studien. En større andel pasienter i sitagliptingruppen avsluttet likevel på grunn av manglende effekt enn i glipizidgruppen. Pasienter som ble behandlet med sitagliptin, viste en betydelig gjennomsnittlig reduksjon i kroppsvekt (-1,5 kg) fra baseline sammenlignet med en signifikant vektøkning (1,1 kg) hos pasienter som fikk glipizid. I denne studien ble forholdet mellom proinsulin og insulin, en markør for yteevnen/effektiviteten til syntesen og frigiving av insulin, forbedret med sitagliptin og forverret med glipizidbehandling. Insidensen av hypoglykemi i sitagliptingruppen (4,9 %) var signifikant lavere enn i glipizidgruppen (32,0 %).

En 24-ukers placebokontrollert studie med 660 pasienter ble designet for å vurdere insulinsparende effekt og sikkerhet av sitagliptin (100 mg en gang daglig) gitt i tillegg til insulinglargin, med eller uten metformin (minst 1500 mg), i løpet av intensivering av insulinbehandling. Blant pasienter som tok

metformin var HbA_{1c} ved baseline 8,70 % og insulindose ved baseline var 37 IU/dag. Pasientene ble instruert til å titrere dosen med insulinglargin basert på fastende glukoseverdier målt ved fingerstikk. Blant pasienter som tok metformin var økningen i daglig insulindose i uke 24, 19 IU/dag hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin og 24 IU/dag hos pasienter som ble behandlet med placebo. Reduksjonen i HbA_{1c} hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin, metformin og insulin var -1.35 % sammenliknet med -0,90 % hos pasienter som ble behandlet med placebo, metformin og insulin, en forskjell på -0,45 % [95 % KI: -0,62, -0,29]. Forekomsten av hypoglykemi var 24,9 % hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin, metformin og insulin, og 37,8 % hos pasienter som ble behandlet med placebo, metformin og insulin. Forskjellen skyldtes hovedsakelig at en høyere prosentandel av pasienter i placebogruppen opplevde 3 eller flere episoder med hypoglykemi (9,1 vs. 19,8 %). Det var ingen forskjell i forekomsten av alvorlig hypoglykemi.

Metformin

Virkningsmekanisme

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

Metformin kan virke via tre virkningsmekanismer:

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Positiv effekt på lipidmetabolismen er observert hos mennesker uavhengig av preparatets virkning på forhøyet glukosemengde i blodet. Dette er vist ved terapeutiske doser i kontrollerte kliniske studier av middels og lang varighet: metformin reduserer total kolesterol, LDL-kolesterol og triglyseridnivåer.

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

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

TECOS var en randomisert studie med 14 671 pasienter i en «intention–to-treat»-populasjon med HbA_{1C} > 6,5 til 8,0 % med etablert kardiovaskulær sykdom. Pasientene fikk sitagliptin (7332) 100 mg daglig (eller 50 mg daglig dersom eGFR ved baseline var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m^2) eller placebo (7339) i tillegg til regional standardbehandling for HbA_{1C} og kardiovaskulære risikofaktorer. Pasienter med eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 ble ikke inkludert i studien. Studiepopulasjonen besto av 2004 pasienter > 75 år og 3324 pasienter med redusert nyrefunksjon (eGFR < 60ml/min/1,73 m^2).

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

Det primære kardiovaskulære endepunktet var en samling av først forekommende av kardiovaskulære død, ikke-fatalt myokardinfarkt, ikke-fatalt slag eller sykehusinnleggelse for ustabil angina. Sekundære kardiovaskulære endepunkter besto av først forekommende av kardiovaskulære død, ikke-fatalt myokardinfarkt eller ikke-fatalt slag, først forekommende av de individuelle komponentene av det primært sammensatte endepunktet, mortalitet av enhver årsak og sykehusinnleggelse for kongestiv hjertesvikt.

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

Tabell 3. Hyppighet av sammensatte kardiovaskulære utfall og sekundære hovedutfall

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

* Forekomst per 100 pasientår er beregnet som 100 × (totalt antall pasienter med > 1 hendelse i løpet av en egnet eksponeringsperiode per totalt antall patientår med oppfølging).

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

‡ Analysen av sykehusinnleggelser for hjertesvikt ble ved baseline justert for tidligere hjertesvikt.

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Janumet i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen med type 2 diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

De følgende utsagnene reflekterer de farmakokinetiske egenskapene til hvert enkelt virkestoff i Janumet.

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

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

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

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

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

In vitro-data viste at *s*itagliptin ikke er en hemmer av CYP-isozymene CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 og 2B6, og ikke er en induser av CYP3A4 og CYP1A2.

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

Eliminasjonen av sitagliptin skjer primært via renal utskillelse og involverer aktiv tubulær sekresjon. Sitagliptin er et substrat for hOAT-3 (human organic anion transporter-3), som kan være involvert i den renale eliminasjonen av sitagliptin. Den kliniske relevansen av hOAT-3 i sitagliptintransport er ikke fastslått. Sitagliptin er også et substrat av p-glykoprotein, som også kan være involvert i mediering av den renale eliminasjonen av sitagliptin. Ciklosporin, en p-glykoproteinhemmer, reduserte imidlertid ikke den renale clearance av sitagliptin. Sitagliptin er ikke et substrat for OCT2

eller OAT1 eller PEPT1/2 transportører. *In vitro* hemmer ikke sitagliptin OAT3 (IC50=160 µM) eller p-glykoprotein (opptil 250 µM) mediert transport ved terapeutisk relevante plasmakonsentrasjoner. I en klinisk studie hadde sitagliptin en liten effekt på plasmadigoksinkonsentrasjoner, som indikerer at sitagliptin kan være en mild hemmer av p-glykoprotein.

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

Nedsatt nyrefunksjon
En åpen enkeltdosestudie ble utført for å evaluere farmakokinetikken til en redusert dose av sitagliptin (50 mg) hos pasienter med varierende grad av kronisk nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med normale, friske kontrollpersoner. Studien inkluderte pasienter med nedsatt nyrefunksjon som på grunnlag av kreatininclearance ble klassifisert som mild (50 til < 80 ml/min), moderat (30 til < 50 ml/min) og alvorlig (< 30 ml/min), samt pasienter med terminal nyresykdom (ESRD – end-stage renal disease) på hemodialyse.

Pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon hadde ikke en klinisk relevant økning i plasmakonsentrasjonen av sitagliptin sammenlignet med normale, friske kontrollpersoner. En ca. dobling i AUC i plasma for sitagliptin ble observert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, og en ca. firedobling ble observert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og pasienter med ESRD på hemodialyse sammenlignet med normale, friske kontrollpersoner. Sitagliptin ble i liten grad fjernet med hemodialyse (13,5 % i løpet av en hemodialysebehandlingen på 3 til 4 timer som startet 4 timer etter inntak av dosen).

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

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

Pediatrisk populasjon
Det er ikke utført studier med sitagliptin gitt til barn.

Andre pasientkarakteristika
Ingen dosejustering er nødvendig basert på kjønn, rase eller kroppsmasseindeks (BMI). Disse karakteristikaene hadde ingen klinisk relevante effekter på sitagliptins farmakokinetikk basert på en sammensatt analyse av farmakokinetiske fase I-data og en populasjonsfarmakokinetisk analyse av fase I- og fase II-data.

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

Etter peroral administrasjon er absorpsjonen av metformin mettet og ufullstendig. Det antas at metformins absorpsjonsfarmakokinetikk er ikke-lineær. Ved anbefalt dosering og doseringsintervall oppnås steady state-plasmakonsentrasjon innen 24 til 48 timer og ligger generelt på under 1 µg /ml. I

kontrollerte kliniske studier oversteg ikke maksimalt metformin-plasmanivå (C_{max}) 5 µg/ml, selv ikke ved maksimale doser.

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

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

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

Utskillelse
Nyreclearance for metformin er > 400 ml/min, hvilket indikerer at metformin utskilles ved glomerulær filtrasjon og tubulær utskillelse. Etter en peroral dose er halveringstiden ca. 6,5 timer. Ved nedsatt nyrefunksjon er nyreclearance redusert i forhold til clearance av kreatinin og således er eliminasjonstiden forlenget, hvilket fører til økte metformin-nivåer i plasma.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført dyreforsøk med Janumet.

I 16-ukers studier hvor hunder ble behandlet enten med metformin alene eller i kombinasjon med metformin og sitagliptin ble ingen ytterligere toksisitet observert med kombinasjonen. I disse studiene ble NOEL observert som eksponeringen for sitagliptin omtrent 6 ganger human eksponering og for metformin omtrent 2.5 ganger human eksponering.

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

<u>Sitagliptin</u>
Nyre- og levertoksisitet er observert hos gnagere ved systemiske eksponeringsnivåer som var 58 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker, mens "ingen-effekt"- nivået ble funnet å være 19 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker. Abnormaliteter i fortennene ble sett hos rotter ved eksponeringsnivåer som var 67 ganger høyere enn det kliniske eksponeringsnivået, mens "ingen-effekt"-nivået var 58 ganger høyere basert på en studie med rotter over 14 uker. Relevansen av disse funnene for mennesker er ikke kjent. Forbigående behandlingsrelaterte fysiske tegn, hvorav noen som antyder nervetoksisitet, for eksempel pusting med åpen munn, sikling, hvitt, skummende oppkast, ataksi, skjelving, redusert aktivitet og/eller krum holdning, ble observert hos hunder ved eksponeringsnivåer som var ca. 23 ganger høyere enn det kliniske eksponeringsnivået. I tillegg ble svært mild til mild skjelettmuskeldegenerering også sett histologisk ved doser som førte til systemiske eksponeringsnivåer som var ca. 23 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker. "Ingen- effekt"-nivået for disse funnene var ved en eksponering som var 6 ganger høyere enn det kliniske eksponeringsnivået.

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne
cellulose, mikrokrystallinsk (E460)
povidon K29/32(E1201)
natriumlaurylsulfat
natriumstearylfumarat

Drasjering
polyvinylalkohol
makrogol 3350
talkum (E553b)
titandioksid (E171)
rødt jernoksid (E172)
sort jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 ^{o}C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ugjennomsiktige blisterpakninger (PVC/PE/PVDC og aluminium).
Pakninger på 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 filmdrasjerte tabletter, flerpakning som inneholder 196 (2 x 98) og 168 (2 x 84) filmdrasjerte tabletter. Pakning på 50 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte enkeltdose-blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/455/001
EU/1/08/455/002
EU/1/08/455/003
EU/1/08/455/004
EU/1/08/455/005
EU/1/08/455/006
EU/1/08/455/007
EU/1/08/455/015
EU/1/08/455/017
EU/1/08/455/019
EU/1/08/455/020

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. juli 2008
Dato for siste fornyelse: 13. mars 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Janumet 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat som tilsvarer 50 mg sitagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Kapselformet, rosa filmdrasjert tablett merket med "577" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne pasienter med diabetes mellitus type 2:

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

Janumet er indisert i kombinasjon med et sulfonylureapreparat (dvs. trippel kombinasjonsterapi) hos pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i tillegg til maksimal dose av metformin og sulfonylureapreparatet ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Janumet er indisert for trippel kombinasjonsbehandling med en peroksisomproliferatoraktiverende reseptor gamma (PPARγ) agonist (f. eks. en tiazolidindion) som et supplement hos pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i tillegg til maksimal dose av metformin og en PPARγ-agonist ikke gir adekvat kontroll.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

Pasienter som går over fra kombinasjonsterapi med sitagliptin og metformin
For pasienter som går over fra kombinasjonsterapi med sitagliptin og metformin, skal startdosen Janumet tilsvare den dosen sitagliptin og metformin som allerede tas.

Pasienter som ikke har adekvat glykemisk kontroll med kombinasjonsterapi med maksimal dose metformin og sulfonylureapreparat
Dosen skal tilsvare 50 mg sitagliptin dosert to ganger daglig (100 mg total daglig dose) og en dose av metformin lik dosen som allerede er tatt. Når Janumet gis i kombinasjon med et sulfonylureapreparat, kan det være nødvendig å redusere dosen av sulfonylureapreparatet for å redusere risiko for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

For pasienter som ikke er adekvat kontrollert med kombinasjonsterapi med maksimal dose metformin og en PPARγ-agonist
Dosen skal tilsvare 50 mg sitagliptin dosert to ganger daglig (100 mg total daglig dose) og en dose av metformin lik dosen som allerede er tatt.

For pasienter som ikke er adekvat kontrollert med kombinasjonsterapi med insulin og høyest tolererte dose metformin
Dosen skal tilsvare 50 mg sitagliptin to ganger daglig (100 mg total daglig dose) og en dose metformin lik den dosen som allerede tas. Når Janumet gis i kombinasjon med insulin, kan det være nødvendig å redusere dosen av insulin for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

Janumet er også tilgjengelig med andre doser metformin; 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydroklorid eller 1000 mg metforminhydroklorid.

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

Spesielle populasjoner
Nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] ≥ 60 ml/min). Janumet skal ikke gis til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 60 ml/min) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon
Janumet må ikke gis til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Eldre
Da metformin og sitagliptin skilles ut via nyrene, skal Janumet brukes med forsiktighet hos eldre. Monitorering av nyrefunksjonen er nødvendig for å forhindre metforminrelatert laktacidose, særlig hos eldre (se pkt. 4.3 og 4.4). ~~Det foreligger begrensede sikkerhetsdata hos pasienter > 75 år, og det må derfor utvises forsiktighet.~~

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av Janumet hos barn og ungdom fra fødsel til < 18 år er ikke fastslått. Data er ikke tilgjengelig.

Administrasjonsmåte
Janumet skal tas to ganger daglig i forbindelse med måltid for å redusere gastrointestinale bivirkninger forbundet med metformin.

4.3 Kontraindikasjoner

Janumet er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4 og 4.8)
- diabetes ketoacidose, diabetisk prekoma
- moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 60 ml/min) (se pkt. 4.4)
- akutte tilstander som kan påvirke nyrefunksjonen, f.eks.:
  - dehydrering
  - alvorlige infeksjoner
  - sjokk
  - intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler (se pkt. 4.4)
  - akutt eller kronisk lidelse som kan medføre vevshypoksi, som for eksempel:
  - hjerte- eller respirasjonssvikt
  - nylig myokardinfarkt
  - sjokk
- nedsatt leverfunksjon
- akutt alkoholforgiftning eller alkoholisme
- amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt
Janumet skal ikke gis til pasienter med type 1-diabetes og må ikke brukes ved behandling av diabetes ketoacidose.

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

Laktacidose
Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig (høy dødelighet uten rask behandling) metabolsk komplikasjon som kan oppstå på grunn av akkumulering av metformin. Rapporterte tilfeller av laktacidose hos pasienter på metformin er primært oppstått hos diabetespasienter med betydelig nedsatt nyrefunksjon. Risikoen for laktacidose kan og bør reduseres ved å ta hensyn til andre risikofaktorer, f. eks. inadekvat kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste, overdrevet alkoholinntak, nedsatt leverfunksjon og tilstander forbundet med hypoksi.

Diagnose
Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, magesmerter og hypotermi etterfulgt av koma. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet, plasmalaktatnivåer over 5 mmol/liter, økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold. Dersom det er mistanke om metabolsk acidose, bør behandlingen med legemidlet seponeres, og pasienten legges inn på sykehus umiddelbart (se pkt. 4.9).

Nyrefunksjon
Metformin og sitagliptin skilles hovedsakelig ut via nyrene. Risikoen for metforminrelatert laktacidose øker med graden av nedsatt nyrefunksjon, og derfor bør serumkreatininnivået fastsettes regelmessig:
- minst én gang i året for pasienter med normal nyrefunksjon

- minst to til fire ganger i året for pasienter med serumkreatininnivåer i øvre grense av normalområdet og hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon forekommer ofte og asymptomatisk hos eldre pasienter. Særlig forsiktighet bør utvises i situasjoner hvor nyrefunksjonen kan være nedsatt, for eksempel ved oppstart av antihypertensiv behandling eller behandling med diuretika eller under oppstart av behandling med et NSAID.

Hypoglykemi
Pasienter som får Janumet i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller med insulin, kan ha økt risiko for hypoglykemi. Derfor kan det være nødvendig å redusere doseringen av sulfonylureapreparatet eller insulin.

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

Kirurgi
Da Janumet inneholder metforminhydroklorid, bør behandlingen seponeres 48 timer før elektiv kirurgi med generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen bør vanligvis ikke startes opp igjen før
48 timer etter inngrepet og kun etter at nyrefunksjonen er undersøkt og erklært normal.

Administrering av jodholdige kontrastmidler
Intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler ved radiologiske undersøkelser kan føre til nyresvikt, noe som har vært satt i forbindelse med laktacidose hos pasienter behandlet med metformin. Derfor bør behandlingen seponeres før eller ved tidspunktet for undersøkelsen og ikke startes opp igjen før 48 timer etter undersøkelsen, og først etter at nyrefunksjonen er undersøkt på nytt og funnet normal (se pkt. 4.5).

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Det er ikke foretatt interaksjonsstudier på Janumet. Men slike studier er utført med hvert av de aktive stoffene, sitagliptin og metformin.

Det er økt risiko for laktacidose ved akutt alkoholforgiftning (særlig ved faste, feilernæring eller leverinsuffiens) som følge av virkestoffet metformin i Janumet (se pkt. 4.4). Inntak av alkohol eller legemidler som inneholder alkohol, bør unngås (se pkt. 4.3).

Kationiske legemidler som elimineres via renal tubulær sekresjon (f.eks. cimetidin), kan interagere med metformin ved å konkurrere om felles tubulære transportsystemer. En studie på sju friske forsøkspersoner viste at 400 mg cimetidin gitt to ganger daglig økte systemisk metformineksponering (AUC) med 50 % og C_{max} med 81 %. Derfor bør nøye monitorering av glykemisk kontroll, dosejustering innenfor anbefalt doseområde og endring i diabetesbehandling vurderes når kationiske legemidler som elimineres via renal tubulær sekresjon, gis samtidig.

Intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler kan føre til nyresvikt, som resulterer i akkumulering av metformin og risiko for laktacidose. Derfor bør behandlingen seponeres før eller ved tidspunktet for undersøkelsen og ikke startes opp igjen før 48 timer etter undersøkelsen, og først etter at nyrefunksjonen er undersøkt på nytt og funnet normal (se pkt. 4,4).

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

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

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

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

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

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

Effekter av sitagliptin på andre legemidler
Digoksin: Sitagliptin hadde liten effekt på plasmakonsentrasjonen til digoksin. Etter administrering av 0,25 mg digoksin sammen med 100 mg sitagliptin daglig i 10 dager økte AUC for digoksin i plasma med gjennomsnittlig 11 %, og C_{max} i plasma med gjennomsnittlig 18 %. Ingen dosejusteringer av digoksin anbefales. Pasienter med risiko for digoksinforgiftning bør likevel monitoreres når sitagliptin og digoksin administreres samtidig.

In vitro-data tyder på at sitagliptin ikke hemmer eller induserer CYP450-isoenzymer. I kliniske studier førte sitagliptin ikke til relevante endringer i farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller perorale antikonseptiva, noe som viser liten tilbøyelighet til å

forårsake interaksjoner *in vivo* med substrater av CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og organisk kationtransportør (OCT). Sitagliptin kan være en mild hemmer av p-glykoprotein *in vivo*.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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

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

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

Amming
Det er ikke utført studier hos diegivende dyr med kombinasjonen av de aktive stoffene i dette legemidlet. I studier med hvert enkelt av virkestoffene har både sitagliptin og metformin gått over i morsmelken til diegivende rotter. Metformin går over i human morsmelk i små mengder. Det er ikke kjent om sitagliptin går over i human morsmelk. Janumet skal derfor ikke brukes av kvinner som ammer (se pkt. 4.3).

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Janumet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner bør en likevel ta i betraktning at svimmelhet og somnolens har blitt rapportert.

I tillegg må pasientene advares om risikoen for hypoglykemi når Janumet brukes i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller med insulin.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Det har ikke blitt utført noen terapeutiske kliniske studier med Janumet tabletter, men det er vist at Janumet er bioekvivalent med sitagliptin og metformin administrert samtidig (se pkt. 5.2). Alvorlige bivirkninger, inkludert pankreatitt og overfølsomhetsreaksjoner, er rapportert. Hypoglykemi er rapportert i kombinasjon med sulfonylurea (13,8 %) og insulin (10,9 %).

Sitagliptin og metformin
Bivirkninger i tabellformat
Bivirkninger er listet opp nedenfor etter MedDRAs organklassesystem og frekvens (Tabell 1). Frekvensene er definert som: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10000) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkningsfrekvens identifisert i placebokontrollerte kliniske studier med kombinasjonen sitagliptin og metformin gitt alene og etter markedsføring

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

[*] Bivirkningene ble identifisert ved overvåking etter markedsføring.

[†]**Se pkt. 4.4.**

[‡] Se *TECOS kardiovaskulær sikkerhetsstudie* under.

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

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

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

Metformin
Gastrointestinale symptomer ble rapportert som svært vanlig ved bruk av metformin i kliniske studier og etter markedsføring. Gastrointestinale symptomer som kvalme, oppkast, diaré, abdominalsmerter og tap av appetitt, forekommer mest hyppig under behandlingsstart og forsvinner spontant i de fleste tilfellene. Ytterligere bivirkninger sett i sammenheng med metformin inkluderer metallsmak (vanlig), laktacidose, leverfunksjonslidelser, hepatitt, urtikaria, erytem og pruritus (svært sjelden). Langtidsbehandling med metformin har vært sett i sammenheng med redusert opptak av vitamin B12, som i svært sjeldne tilfeller kan medføre klinisk signifikant vitamin B12-mangel (f.eks. megaloblastanemi). Frekvenskategoriseringen er basert på informasjon fra preparatomtalene til metformin som er tilgjengelig i EU.

TECOS kardiovaskulær sikkerhetsstudie
«Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin» (TECOS) inkluderte 7332 pasienter som ble behandlet med sitagliptin 100 mg daglig (eller 50 mg daglig dersom eGFR ved baseline var > 30 og < 50 ml/min/1,73 m^2) og 7339 pasienter som ble behandlet med placebo i en «intention-to-treat»-populasjon. Begge behandlinger ble gitt i tillegg til standardbehandling, med mål å oppnå regionale standarder for HbA_{1C} og kardiovaskulære risikofaktorer. Samlet forekomst av alvorlige bivirkninger hos pasienter som fikk sitagliptin var tilsvarende som hos pasienter som fikk placebo.

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

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

I kontrollerte kliniske forsøk med friske personer ble det gitt enkeltdoser på opptil 800 mg sitagliptin. Minimale økninger i QTc, som ikke ble ansett for å være klinisk relevant, ble observert i en studie med en dose på 800 mg sitagliptin. Det foreligger ingen erfaring med doser over 800 mg i kliniske studier. I fase 1-multidosestudier ble det ikke observert noen doseavhengig klinisk bivirkning ved

administrering av sitagliptin i doser opptil 600 mg per dag i perioder opptil 10 dager og 400 mg per dag i perioder opptil 28 dager.

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Blodglukosesenkende midler, ekskl. insulin, Kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10BD07

Janumet er en kombinasjon av to antihyperglykemiske legemidler som har komplementær virkningsmekanisme for å forbedre glykemisk kontroll hos pasienter med type 2-diabetes: sitagliptinfosfat, en dipeptidylpeptidase 4-hemmer (DPP-4) og metforminhydroklorid, et stoff i klassen biguanider.

Sitagliptin
Virkningsmekanisme
Sitagliptinfosfat er en aktiv, peroral, potent og svært selektiv hemmer av dipeptidylpeptidase 4-enzymet (DPP-4) til behandling av type 2-diabetes. DPP-4-hemmere er en gruppe legemidler som øker nivåene av aktive inkretinhormoner. Ved å hemme DPP4-enzymet fører sitagliptin til en økning i nivåene av de to kjente aktive inkretinhormonene glukagon-likt peptid-1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotropisk peptid (GIP). Inkretinene er en del av et endogent system som er involvert i den fysiologiske reguleringen av glukosehomeostase. Når blodglukosekonsentrasjonen er normal eller forhøyet, øker GLP-1 og GIP insulinsyntesen og frigjøringen av insulin fra betaceller i bukspyttkjertelen. I tillegg senker GLP-1 glukagonsekresjonen fra alfaceller i bukspyttkjertelen, noe som fører til redusert glukoseproduksjon i leveren. Når blodglukosekonsentrasjonen er lav, ses ingen stimulering av insulinfrigjøring eller suppresjon av glukagonsekresjon. Sitagliptin er en potent og svært selektiv hemmer av enzymet DPP-4, og hemmer ikke de nært relaterte enzymene DPP-8 og DPP-9 ved terapeutiske konsentrasjoner. Sitagliptin har en annen kjemisk oppbygning og farmakologisk effekt enn GLP-1-analoger, insulin, sulfonylureapreparater eller meglitinider, biguanider, peroksisomproliferatoraktivert reseptor gamma (PPARγ)-agonister, alfaglukosidasehemmere og amylinanaloger.

I en todagers studie hos friske frivillige økte sitagliptin alene konsentrasjonen av aktiv GLP-1 mens metformin alene økte konsentrasjonen av aktiv og total GLP-1 tilsvarende. Samtidig administrasjon av sitagliptin og metformin hadde en tilleggseffekt på konsentrasjonen av aktiv GLP-1. Sitagliptin, men ikke metformin, økte konsentrasjonen av aktiv GLP.

Klinisk effekt og sikkerhet
Generelt forbedret sitagliptin den glykemiske kontrollen gitt som monoterapi eller i kombinasjons-behandling.

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

Studier med sitagliptin i kombinasjon med metformin

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

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

Studie med sitagliptin i kombinasjon med metformin og et sulfonylureapreparat

En 24-ukers placebokontrollert studie undersøkte effekten og sikkerheten av sitagliptin (100 mg én gang daglig) i tillegg til glimepirid (alene eller i kombinasjon med metformin). I tillegg ga sitagliptin sammen med glimepirid og metformin signifikante bedringer i glykemiske parametre. Pasienter som ble behandlet med sitagliptin, fikk en liten økning i kroppsvekt (+ 1,1 kg) sammenlignet med pasientene som fikk placebo.

Studie med sitagliptin i kombinasjon med metformin og en PPARγ-agonist

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

Studie med sitagliptin i kombinasjon med metformin og insulin

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

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

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

*Alle pasientene behandlet i populasjonen ("intention-to-treat"-analyse).
[†]Minste kvadrat gjennomsnitt justert for tidligere antihyperglykemisk behandlingsstatus og baselineverdier.
‡p<0,001 sammenlignet med placebo eller placebo + kombinasjonsbehandling.
[‖]HbA_{1c} (%) i uke 24.
[¶]HbA_{1c} (%) i uke 26.
[§]Minste kvadrat gjennomsnitt justert for insulinbruk ved visitt 1 (ferdigblandet versus ikke ferdigblandet [middels eller langtidsvirkende]) og baselineverdier.

I en 52-ukers studie som sammenlignet effekten og sikkerheten ved å gi sitagliptin 100 mg én gang daglig eller glipizid (et sulfonylureapreparat) som tilleggsbehandling til pasienter med inadekvat glykemisk kontroll ved monoterapi med metformin, var sitagliptin lik glipizid når det gjaldt å redusere HbA1c (-0,7 % gjennomsnittlig endring fra baseline ved uke 52, hvor baseline HbA_{1c} var omtrent 7,5 % i begge gruppene). Gjennomsnittsdosen av glipizid, som ble brukt i sammenligningsgruppen, var 10 mg daglig, hvor ca. 40 % av pasientene krevde en glipiziddose på ≤ 5 mg/dag gjennom hele studien. En større andel pasienter i sitagliptingruppen avsluttet likevel på grunn av manglende effekt enn i glipizidgruppen. Pasienter som ble behandlet med sitagliptin, viste en betydelig gjennomsnittlig reduksjon i kroppsvekt (-1,5 kg) fra baseline sammenlignet med en signifikant vektøkning (1,1 kg) hos pasienter som fikk glipizid. I denne studien ble forholdet mellom proinsulin og insulin, en markør for yteevnen/effektiviteten til syntesen og frigiving av insulin, forbedret med sitagliptin og forverret med glipizidbehandling. Insidensen av hypoglykemi i sitagliptingruppen (4,9 %) var signifikant lavere enn i glipizidgruppen (32,0 %).

En 24-ukers placebokontrollert studie med 660 pasienter ble designet for å vurdere insulinsparende effekt og sikkerhet av sitagliptin (100 mg en gang daglig) gitt i tillegg til insulinglargin, med eller uten metformin (minst 1500 mg), i løpet av intensivering av insulinbehandling. Blant pasienter som tok

metformin var HbA_{1c} ved baseline 8,70 % og insulindose ved baseline var 37 IU/dag. Pasientene ble instruert til å titrere dosen med insulinglargin basert på fastende glukoseverdier målt ved fingerstikk. Blant pasienter som tok metformin var økningen i daglig insulindose i uke 24, 19 IU/dag hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin og 24 IU/dag hos pasienter som ble behandlet med placebo. Reduksjonen i HbA_{1c} hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin, metformin og insulin var -1.35 % sammenliknet med -0,90 % hos pasienter som ble behandlet med placebo, metformin og insulin, en forskjell på -0,45 % [95 % KI: -0,62, -0,29]. Forekomsten av hypoglykemi var 24,9 % hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin, metformin og insulin, og 37,8 % hos pasienter som ble behandlet med placebo, metformin og insulin. Forskjellen skyldtes hovedsakelig at en høyere prosentandel av pasienter i placebogruppen opplevde 3 eller flere episoder med hypoglykemi (9,1 vs. 19,8 %). Det var ingen forskjell i forekomsten av alvorlig hypoglykemi.

Metformin

Virkningsmekanisme

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

Metformin kan virke via tre virkningsmekanismer:

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Positiv effekt på lipidmetabolismen er observert hos mennesker uavhengig av preparatets virkning på forhøyet glukosemengde i blodet. Dette er vist ved terapeutiske doser i kontrollerte kliniske studier av middels og lang varighet: metformin reduserer total kolesterol, LDL-kolesterol og triglyseridnivåer.

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

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

TECOS var en randomisert studie med 14 671 pasienter i en «intention–to-treat»-populasjon med HbA_{1C} ≥ 6,5 til 8,0 % med etablert kardiovaskulær sykdom. Pasientene fikk sitagliptin (7332) 100 mg daglig (eller 50 mg daglig dersom eGFR ved baseline var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m^2) eller placebo (7339) i tillegg til regional standardbehandling for HbA_{1C} og kardiovaskulære risikofaktorer. Pasienter med eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 ble ikke inkludert i studien. Studiepopulasjonen besto av 2004 pasienter ≥ 75 år og 3324 pasienter med redusert nyrefunksjon (eGFR < 60ml/min/1,73 m^2).

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

Det primære kardiovaskulære endepunktet var en samling av først forekommende av kardiovaskulære død, ikke-fatalt myokardinfarkt, ikke-fatalt slag eller sykehusinnleggelse for ustabil angina. Sekundære kardiovaskulære endepunkter besto av først forekommende av kardiovaskulære død, ikke-fatalt myokardinfarkt eller ikke-fatalt slag, først forekommende av de individuelle komponentene av det primært sammensatte endepunktet, mortalitet av enhver årsak og sykehusinnleggelse for kongestiv hjertesvikt.

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

Tabell 3. Hyppighet av sammensatte kardiovaskulære utfall og sekundære hovedutfall

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

* Forekomst per 100 pasientår er beregnet som 100 × (totalt antall pasienter med > 1 hendelse i løpet av en egnet eksponeringsperiode per totalt antall patientår med oppfølging).

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

‡ Analysen av sykehusinnleggelser for hjertesvikt ble ved baseline justert for tidligere hjertesvikt.

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Janumet i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen med type 2 diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

De følgende utsagnene reflekterer de farmakokinetiske egenskapene til hvert enkelt virkestoff i Janumet.

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

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

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

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

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

In vitro-data viste at *s*itagliptin ikke er en hemmer av CYP-isozymene CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 og 2B6, og ikke er en induser av CYP3A4 og CYP1A2.

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

Eliminasjonen av sitagliptin skjer primært via renal utskillelse og involverer aktiv tubulær sekresjon. Sitagliptin er et substrat for hOAT-3 (human organic anion transporter-3), som kan være involvert i den renale eliminasjonen av sitagliptin. Den kliniske relevansen av hOAT-3 i sitagliptintransport er ikke fastslått. Sitagliptin er også et substrat av p-glykoprotein, som også kan være involvert i mediering av den renale eliminasjonen av sitagliptin. Ciklosporin, en p-glykoproteinhemmer, reduserte imidlertid ikke den renale clearance av sitagliptin. Sitagliptin er ikke et substrat for OCT2

eller OAT1 eller PEPT1/2 transportører. *In vitro* hemmer ikke sitagliptin OAT3 (IC50=160 µM) eller p-glykoprotein (opptil 250 µM) mediert transport ved terapeutisk relevante plasmakonsentrasjoner. I en klinisk studie hadde sitagliptin en liten effekt på plasmadigoksinkonsentrasjoner, som indikerer at sitagliptin kan være en mild hemmer av p-glykoprotein.

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

Nedsatt nyrefunksjon
En åpen enkeltdosestudie ble utført for å evaluere farmakokinetikken til en redusert dose av sitagliptin (50 mg) hos pasienter med varierende grad av kronisk nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med normale, friske kontrollpersoner. Studien inkluderte pasienter med nedsatt nyrefunksjon som på grunnlag av kreatininclearance ble klassifisert som mild (50 til < 80 ml/min), moderat (30 til < 50 ml/min) og alvorlig (< 30 ml/min), samt pasienter med terminal nyresykdom (ESRD – end-stage renal disease) på hemodialyse.

Pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon hadde ikke en klinisk relevant økning i plasmakonsentrasjonen av sitagliptin sammenlignet med normale, friske kontrollpersoner. En ca. dobling i AUC i plasma for sitagliptin ble observert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, og en ca. firedobling ble observert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og pasienter med ESRD på hemodialyse sammenlignet med normale, friske kontrollpersoner. Sitagliptin ble i liten grad fjernet med hemodialyse (13,5 % i løpet av en hemodialysebehandlingen på 3 til 4 timer som startet 4 timer etter inntak av dosen).

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

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

Pediatrisk populasjon
Det er ikke utført studier med sitagliptin gitt til barn.

Andre pasientkarakteristika
Ingen dosejustering er nødvendig basert på kjønn, rase eller kroppsmasseindeks (BMI). Disse karakteristikaene hadde ingen klinisk relevante effekter på sitagliptins farmakokinetikk basert på en sammensatt analyse av farmakokinetiske fase I-data og en populasjonsfarmakokinetisk analyse av fase I- og fase II-data.

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

Etter peroral administrasjon er absorpsjonen av metformin mettet og ufullstendig. Det antas at metformins absorpsjonsfarmakokinetikk er ikke-lineær. Ved anbefalt dosering og doseringsintervall oppnås steady state-plasmakonsentrasjon innen 24 til 48 timer og ligger generelt på under 1 µg /ml. I

kontrollerte kliniske studier oversteg ikke maksimalt metformin-plasmanivå (C_{max}) 5 µg/ml, selv ikke ved maksimale doser.

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

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

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

Utskillelse
Nyreclearance for metformin er > 400 ml/min, hvilket indikerer at metformin utskilles ved glomerulær filtrasjon og tubulær utskillelse. Etter en peroral dose er halveringstiden ca. 6,5 timer. Ved nedsatt nyrefunksjon er nyreclearance redusert i forhold til clearance av kreatinin og således er eliminasjonstiden forlenget, hvilket fører til økte metformin-nivåer i plasma.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført dyreforsøk med Janumet.

I 16-ukers studier hvor hunder ble behandlet enten med metformin alene eller i kombinasjon med metformin og sitagliptin ble ingen ytterligere toksisitet observert med kombinasjonen. I disse studiene ble NOEL observert som eksponeringen for sitagliptin omtrent 6 ganger human eksponering og for metformin omtrent 2.5 ganger human eksponering.

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

<u>Sitagliptin</u>
Nyre- og levertoksisitet er observert hos gnagere ved systemiske eksponeringsnivåer som var 58 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker, mens "ingen-effekt"- nivået ble funnet å være 19 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker. Abnormaliteter i fortennene ble sett hos rotter ved eksponeringsnivåer som var 67 ganger høyere enn det kliniske eksponeringsnivået, mens "ingen-effekt"-nivået var 58 ganger høyere basert på en studie med rotter over 14 uker. Relevansen av disse funnene for mennesker er ikke kjent. Forbigående behandlingsrelaterte fysiske tegn, hvorav noen som antyder nervetoksisitet, for eksempel pusting med åpen munn, sikling, hvitt, skummende oppkast, ataksi, skjelving, redusert aktivitet og/eller krum holdning, ble observert hos hunder ved eksponeringsnivåer som var ca. 23 ganger høyere enn det kliniske eksponeringsnivået. I tillegg ble svært mild til mild skjelettmuskeldegenerering også sett histologisk ved doser som førte til systemiske eksponeringsnivåer som var ca. 23 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker. "Ingen- effekt"-nivået for disse funnene var ved en eksponering som var 6 ganger høyere enn det kliniske eksponeringsnivået.

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne
cellulose, mikrokrystallinsk (E460)
povidon K29/32 (E1201)
natriumlaurylsulfat
natriumstearylfumarat

Drasjering
polyvinylalkohol
makrogol 3350
talkum (E553b)
titandioksid (E171)
rødt jernoksid (E172)
sort jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ugjennomsiktige blisterpakninger (PVC/PE/PVDC og aluminium).
Pakninger på 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 filmdrasjerte tabletter, flerpakning som inneholder 196 (2 x 98) og 168 (2 x 84) filmdrasjerte tabletter. Pakning på 50 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte enkeltdose-blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/455/008
EU/1/08/455/009
EU/1/08/455/010
EU/1/08/455/011
EU/1/08/455/012
EU/1/08/455/013
EU/1/08/455/014
EU/1/08/455/016
EU/1/08/455/018
EU/1/08/455/021
EU/1/08/455/022

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. juli 2008
Dato for siste fornyelse: 13. mars 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Storbritannia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

~~Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn~~ Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i ~~samsvar med kravene i~~ EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiserest~~t~~ på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

~~Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.~~

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Janumet 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat som tilsvarer 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
112 filmdrasjerte tabletter
168 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter
196 filmdrasjerte tabletter
50 x 1 filmdrasjerte tabletter
Flerpakning som inneholder 196 (2 pakninger med 98) filmdrasjerte tabletter
Flerpakning som inneholder 168 (2 pakninger med 84) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN 11 9BU
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/455/001 14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/002 28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/003 56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/019 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/004 112 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/005 168 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/020 180 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/006 196 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/007 50 x 1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/015 196 (2 x 98) filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/017 168 (2 x 84) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Janumet
50 mg
850 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

INNERKARTONG for flerpakning med 2 pakker – uten blå boks
50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Janumet 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat som tilsvarer 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmdrasjerte tabletter. Del av en flerpakning som ikke kan selges separat.
84 filmdrasjerte tabletter. Del av en flerpakning som ikke kan selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN 11 9BU
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/455/015
EU/1/08/455/017

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Janumet 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Janumet 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat som tilsvarer 50 mg sitagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
112 filmdrasjerte tabletter
168 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter
196 filmdrasjerte tabletter
50 x 1 filmdrasjerte tabletter
Flerpakning som inneholder 196 (2 pakninger med 98) filmdrasjerte tabletter
Flerpakning som inneholder 168 (2 pakninger med 84) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN 11 9BU
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/455/008 14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/009 28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/010 56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/021 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/011 112 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/012 168 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/022 180 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/013 196 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/014 50 x 1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/016 196 (2 x 98) filmdrasjerte tabletter
EU/1/08/455/018 168 (2 x 84) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Janumet
50 mg
1000 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

INNERKARTONG for flerpakning med 2 pakker – uten blå boks
50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Janumet 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat som tilsvarer 50 mg sitagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmdrasjerte tabletter. Del av en flerpakning som ikke kan selges separat.
84 filmdrasjerte tabletter. Del av en flerpakning som ikke kan selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN 11 9BU
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/455/016
EU/1/08/455/018

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Janumet 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Janumet 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkluderte mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva Janumet er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Janumet
3. Hvordan du bruker Janumet
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Janumet
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Janumet er og hva det brukes mot

Janumet inneholder to forskjellige legemidler som heter sitagliptin og metformin.
- Sitagliptin tilhører en klasse legemidler som kalles DPP-4-hemmere (dipeptidylpeptidase-4-hemmere).
- Metformin tilhører en klasse legemidler som kalles biguanider.

Sammen bidrar de til å senke blodsukkernivået hos voksne pasienter med en form for diabetes som kalles ”diabetes mellitus type 2”. Dette legemidlet hjelper til med å øke insulinnivåene som produseres etter et måltid og senker mengden sukker som produseres av kroppen.

Sammen med et anbefalt kosthold og mosjon bidrar legemidlet til å senke blodsukkeret ditt. Dette legemidlet kan brukes alene, eller sammen med visse andre typer legemidler mot diabetes (insulin, sulfonylurea eller glitazoner).

Hva er type 2-diabetes?
Type 2-diabetes er en sykdom der kroppen ikke produserer nok insulin. Det insulinet som kroppen produserer fungerer ikke så bra som det skulle. Kroppen din kan også produsere for mye sukker. Når dette skjer, øker innholdet av sukker (glukose) i blodet. Dette kan føre til alvorlige sykdommer, for eksempel hjertesykdom, nyresykdom, blindhet og amputasjon.

2. Hva du må vite før du bruker Janumet

Bruk ikke Janumet
- dersom du er allergisk overfor sitagliptin, metformin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har diabetisk ketoacidose (en komplikasjon ved sukkersyke som fører til raskt vekttap, kvalme eller oppkast) eller har hatt diabetisk koma
- dersom du har noen form for nyreproblemer
- dersom du har en alvorlig infeksjon eller er dehydrert

- dersom du skal til røntgen, hvor det skal brukes kontrastmiddel. Du må slutte med Janumet rundt tidspunktet for røntgenundersøkelsen og i 2 eller flere dager etter denne. Legen din vil gi deg instruksjon ut fra hvordan nyrene dine fungerer.
- dersom du nylig har hatt et hjerteinfarkt eller har alvorlige sirkulatoriske sykdommer, som "sjokk" eller pustevansker.
- dersom du har problemer med leveren.
- dersom du drikker mye alkohol (enten hver dag eller fra tid til annen).
- dersom du ammer.

Bruk ikke Janumet hvis noe av dette gjelder deg, og rådfør deg med legen din om andre måter å behandle din diabetes. Hvis du er usikker, må du ta kontakt med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Janumet.

Advarsler og forsiktighetsregler
Tilfeller av betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) har blitt rapportert hos pasienter som tar Janumet (se avsnitt 4).

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Janumet:
- dersom du har eller har hatt sykdom i bukspyttkjertelen (pankreatitt).
- dersom du har eller har hatt gallesten, alkoholavhengighet eller svært høye verdier av triglyserider (en form for fett) i blodet ditt. Disse medisinske tilstandene kan øke sjansen din for å få pankreatitt (se avsnitt 4).
- dersom du har type 1-diabetes. Dette kalles også insulinkrevende diabetes.
- dersom du har diabetisk ketoacidose (en komplikasjon ved diabetes som fører til høyt blodsukker, raskt tap av vekt, kvalme eller oppkast).
- dersom du opplever noen av følgende symptomer: frysninger eller ubehag, intens kvalme eller oppkast, smerter i magen, uforklarlig vekttap, muskelkramper eller hurtig pust. Metforminhydroklorid, et av innholdsstoffene i Janumet, kan forårsake en sjelden, men alvorlig bivirkning som kalles laktacidose (for mye melkesyre i blodet) som kan medføre død. Laktacidose er en medisinsk akuttsituasjon og krever sykehusbehandling. Hvis du opplever symptomer på laktacidose, må du slutte å ta Janumet og kontakte lege umiddelbart (se avsnitt 4).
- dersom du har opplevd en allergisk reaksjon på sitagliptin, metformin eller Janumet (se avsnitt 4).
- dersom du tar sulfonylurea eller insulin, som er legemidler mot diabetes, sammen med Janumet, må du være oppmerksom på at blodsukkeret kan bli for lavt (hypoglykemi). Legen din kan forskrive en lavere dose av sulfonylureapreparatet eller insulin.
- dersom du skal opereres med generell, spinal eller epidural bedøvelse (narkose). Du må avslutte behandlingen med Janumet i et par dager før og etter inngrepet.

Hvis du er usikker på om noe av dette gjelder deg, må du rådføre deg med lege eller apotek før du bruker Janumet.

I løpet av behandlingen med Janumet vil legen din kontrollere nyrefunksjonen din minst en gang i året og enda hyppigere hos eldre pasienter eller hvis nyrefunksjonen din er svekket eller er i fare for å bli verre.

Barn og ungdom
Barn og ungdom under 18 år bør ikke bruke dette legemidlet. Det er ikke kjent om dette legemidlet er sikkert og effektivt ved bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Janumet
Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Følgende medisiner er viktige å være oppmerksom på:
- legemidler (som tas gjennom munnen, ved inhalasjon eller injeksjon) som brukes til å dempe betennelsestilstander, som astma og artritt (kortikosteroider)
- spesifikke legemidler til behandling av høyt blodtrykk (ACE-hemmere)
- legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika)
- spesifikke legemidler for behandling av bronkial astma (beta2-sympatomimetika)
- jodholdige kontrastmidler eller legemidler som inneholder alkohol
- noen legemidler som brukes til å behandle mageproblemer som cimetidin
- digoksin (som brukes mot unormale hjerteslag og andre hjerteproblemer). Det kan være nødvendig å sjekke nivået av digoksin i blodet ved bruk sammen med Janumet.

Inntak av Janumet sammen med alkohol
Unngå alkohol når du bruker Janumet. Alkohol kan øke risikoen for laktacidose (se avsnitt 4).

Graviditet og amming
Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du skal ikke ta dette legemidlet under graviditet eller hvis du ammer. Se avsnitt 2, **Bruk ikke Janumet**.

Kjøring og bruk av maskiner
Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Svimmelhet og søvnighet er derimot rapportert med sitagliptin, noe som kan påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner.

Hvis du tar dette legemidlet sammen med et sulfonylureapreparat eller insulin, kan du få for lavt blodsukker (hypoglykemi), noe som kan påvirke din evne til å kjøre og bruke maskiner, eller arbeide uten godt fotfeste.

3. Hvordan du bruker Janumet

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- Ta en tablett:
  - to ganger daglig gjennom munnen.
  - sammen med mat for å redusere muligheten for urolig mage.

- Legen din kan bli nødt til å øke dosen for å få kontroll på blodsukkeret.

Under behandling med dette legemidlet skal du fortsette med kostplanen som legen din har anbefalt og sørge for at karbohydratinntaket fordeles utover dagen.

Det er lite sannsynlig at dette legemidlet vil gi for lavt blodsukker (hypoglykemi). Når dette legemidlet brukes sammen med et sulfonylureapreparat eller med insulin, kan likevel for lavt blodsukker (hypoglykemi) forekomme, og legen din må redusere dosen av sulfonylurea eller insulin.

Noen ganger kan det bli nødvendig å ta en kort pause i bruken av legemidlet. Spør legen om råd:
- hvis du har en sykdom som fører til dehydrering (stort væsketap), f.eks. kvalme, intenst oppkast, diaré eller feber, eller hvis du drikker mye mindre enn vanlig
- hvis du skal opereres
- hvis du skal ta en røntgenundersøkelse med kontrastmiddel

Dersom du tar for mye av Janumet
Kontakt lege umiddelbart dersom du har tatt mer enn forskrevet mengde av dette legemidlet. Dra til sykehuset hvis du har symptomer på laktacidose som kuldeføelelse eller føler deg uvel, alvorlig kvalme eller oppkast, magesmerter, uforklarlig vekttap, muskelkramper eller hurtig pusting.

Dersom du har glemt å ta Janumet
Hvis du har glemt å ta en dose, må du ta den så snart du husker det. Hvis du ikke husker det før det er på tide å ta neste dose, hopper du over den glemte dosen og fortsetter med den vanlige dosen. Du må ikke ta en dobbel dose av dette legemidlet.

Dersom du avbryter behandling med Janumet
Fortsett å bruke dette legemidlet så lenge legen forskriver det, slik at du kan fortsette å bidra til å kontrollere blodsukkernivået ditt. Du skal ikke avbryte behandlingen med dette legemidlet uten å ha snakket med legen først. Hvis du slutter å ta Janumet kan blodsukkeret ditt stige igjen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

STOPP behandlingen med Janumet og kontakt lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger:
- Alvorlig og vedvarende magesmerte som kan spre seg til ryggen, med eller uten kvalme og oppkast, da dette kan være tegn på betent bukspyttkjertel (pankreatitt).

Svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer) har pasienter som tar metformin (et av de aktive virkestoffene i Janumet), opplevd en alvorlig tilstand som kalles laktacidose (for mye melkesyre i blodet). Det er mest vanlig hos mennesker hvor nyrene ikke fungerer skikkelig. Slutt å ta dette legemidlet og kontakt lege med en gang hvis du merker følgende bivirkninger:
- føler deg syk (kvalm) eller er syk (kaster opp), magesmerter (abdominalsmerter), muskelkramper, uforklarlig vekttap, hurtig pusting og føler deg kald eller uvel.

Dersom du får en alvorlig allergisk reaksjon (frekvens ikke kjent), som utslett, elveblest, blemmer på huden/flassende hud og hevelser i ansiktet, lepper, tunge og hals som kan forårsake vanskeligheter med å puste eller svelge, skal du avslutte behandlingen med dette legemidlet og kontakte legen din umiddelbart. Legen din kan forskrive et legemiddel for å behandle den allergiske reaksjonen og et annet legemiddel for din diabetes.

Noen pasienter har fått følgende bivirkninger etter å ha tatt sitagliptin i tillegg til metformin:
Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer): lavt blodsukker, kvalme, flatulens (luft i magen), oppkast
Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer): magesmerter, diaré, forstoppelse, tretthet

Noen pasienter har fått diaré, kvalme, flatulens (luft i magen), forstoppelse, magesmerter eller oppkast når de har innledet kombinasjonsbehandling med sitagliptin og metformin sammen (frekvens vanlig).

Noen pasienter har opplevd følgende bivirkninger når de har tatt dette legemidlet sammen med et sulfonylureapreparat som glimepirid:
Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer): lavt blodsukker
Vanlige: forstoppelse

Noen pasienter har erfart følgende bivirkninger mens de tok dette legemidlet i kombinasjon med pioglitazon:

Vanlige: hevelser i hender og ben

Noen pasienter har erfart følgende bivirkninger mens de tok dette legemidlet i kombinasjon med insulin:
Svært vanlige: lavt blodsukker
Mindre vanlige: tørr munn, hodepine

Noen pasienter har fått følgende bivirkninger i kliniske studier mens de tok sitagliptin alene, (ett av virkestoffene i Janumet) eller ved bruk av Janumet eller sitagliptin alene eller sammen med andre diabetesmidler etter markedsføring:
Vanlige: lavt blodsukker, hodepine, øvre luftveisinfeksjoner, tett eller rennende nese og sår hals, slitasjegikt, smerter i armer eller ben
Mindre vanlige: svimmelhet, forstoppelse, kløe
Frekvens ikke kjent: problemer med nyrene (krever noen ganger dialyse), oppkast, leddsmerter, muskelsmerter, ryggsmerter, interstitiell lungesykdom

Noen pasienter har fått følgende bivirkninger mens de tok metformin alene:
Svært vanlige: kvalme, oppkast, diaré, magesmerter og nedsatt matlyst. Disse symptomene kan oppstå når du begynner å ta metformin og forsvinner vanligvis.
Vanlige: metallsmak i munnen
Svært sjeldne: mangel på vitamin B12, hepatitt (et problem med leveren din), elveblest, rødme i huden (utslett) eller kløe

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Janumet

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterark og pakning etter Utløpsdato eller EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Janumet

- Virkestoffene er sitagliptin og metformin. Hver filmdrasjerte tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat, som tilsvarer 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydroklorid.

- Andre innholdsstoffer er: I tablettkjernen: mikrokrystallinsk cellulose (E460), povidon K 29/32 (E1201), natriumlaurylsulfat og natriumstearylfumarat. I tillegg inneholder tablettdrasjeringen: polyvinylalkohol, makrogol 3350, talkum (E553b), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172) og sort jernoksid (E172).

Hvordan Janumet ser ut og innholdet i pakningen

Kapselformet, rosa filmdrasjert tablett merket med "515" på den ene siden.

Ugjennomsiktige blisterpakninger (PVC/PE/PVDC og aluminium). Pakninger på 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 filmdrasjerte tabletter, flerpakninger som inneholder 196 (2 x 98) og 168 (2 x 84) filmdrasjerte tabletter. Pakning på 50 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte enkeltdose-blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannia

Tilvirker
Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet, bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Lietuva
UAB “Merck Sharp & Dohme”
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: ~~0800 38 693 (~~+32(0)27766211~~)~~
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/YYYY

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Janumet 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkluderte mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva Janumet er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Janumet
3. Hvordan du bruker Janumet
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Janumet
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Janumet er og hva det brukes mot

Janumet inneholder to forskjellige legemidler som heter sitagliptin og metformin.
- Sitagliptin tilhører en klasse legemidler som kalles DPP-4-hemmere (dipeptidylpeptidase-4-hemmere).
- Metformin tilhører en klasse legemidler som kalles biguanider.

Sammen bidrar de til å senke blodsukkernivået hos voksne pasienter med en form for diabetes som kalles ”diabetes mellitus type 2”. Dette legemidlet hjelper til med å øke insulinnivåene som produseres etter et måltid og senker mengden sukker som produseres av kroppen.

Sammen med et anbefalt kosthold og mosjon bidrar legemidlet til å senke blodsukkeret ditt. Dette legemidlet kan brukes alene, eller sammen med visse andre typer legemidler mot diabetes (insulin, sulfonylurea eller glitazoner).

Hva er type 2-diabetes?
Type 2-diabetes er en sykdom der kroppen ikke produserer nok insulin. Det insulinet som kroppen produserer fungerer ikke så bra som det skulle. Kroppen din kan også produsere for mye sukker. Når dette skjer, øker innholdet av sukker (glukose) i blodet. Dette kan føre til alvorlige sykdommer, for eksempel hjertesykdom, nyresykdom, blindhet og amputasjon.

2. Hva du må vite før du bruker Janumet

Bruk ikke Janumet
- dersom du er allergisk overfor sitagliptin, metformin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har diabetisk ketoacidose (en komplikasjon ved sukkersyke som fører til raskt vekttap, kvalme eller oppkast) eller har hatt diabetisk koma.
- dersom du har noen form for nyreproblemer.
- dersom du har en alvorlig infeksjon eller er dehydrert.

- dersom du skal til røntgen, hvor det skal brukes kontrastmiddel. Du må slutte med Janumet rundt tidspunktet for røntgenundersøkelsen og i 2 eller flere dager etter denne. Legen din vil gi deg instruksjon ut fra hvordan nyrene dine fungerer.
- dersom du nylig har hatt et hjerteinfarkt eller har alvorlige sirkulatoriske sykdommer, som "sjokk" eller pustevansker.
- dersom du har problemer med leveren.
- dersom du drikker mye alkohol (enten hver dag eller fra tid til annen).
- dersom du ammer.

Bruk ikke Janumet hvis noe av dette gjelder deg, og rådfør deg med legen din om andre måter å behandle din diabetes. Hvis du er usikker, må du ta kontakt med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Janumet.

Advarsler og forsiktighetsregler
Tilfeller av betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) har blitt rapportert hos pasienter som tar Janumet (se avsnitt 4).

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Janumet:
- dersom du har eller har hatt sykdom i bukspyttkjertelen (pankreatitt).
- dersom du har eller har hatt gallesten, alkoholavhengighet eller svært høye verdier av triglyserider(en form for fett) i blodet ditt. Disse medisinske tilstandene kan øke sjansen din for å få pankreatitt (se avsnitt 4).
- dersom du har type 1-diabetes. Dette kalles også insulinkrevende diabetes.
- dersom du har diabetisk ketoacidose (en komplikasjon ved diabetes som fører til høyt blodsukker, raskt tap av vekt, kvalme eller oppkast).
- dersom du opplever noen av følgende symptomer: frysninger eller ubehag, intens kvalme eller oppkast, smerter i magen, uforklarlig vekttap, muskelkramper eller hurtig pust. Metforminhydroklorid, et av innholdsstoffene i Janumet, kan forårsake en sjelden, men alvorlig bivirkning som kalles laktacidose (for mye melkesyre i blodet) som kan medføre død. Laktacidose er en medisinsk akuttsituasjon og krever sykehusbehandling. Hvis du opplever symptomer på laktacidose, må du slutte å ta Janumet og kontakte lege umiddelbart (se avsnitt 4).
- dersom du har opplevd en allergisk reaksjon på sitagliptin, metformin eller Janumet (se avsnitt 4).
- dersom du tar sulfonylurea eller insulin, som er legemidler mot diabetes, sammen med Janumet, må du være oppmerksom på at blodsukkeret kan bli for lavt (hypoglykemi). Legen din kan forskrive en lavere dose av sulfonylureapreparatet eller insulin.
- dersom du skal opereres med generell, spinal eller epidural bedøvelse (narkose). Du må avslutte behandlingen med Janumet i et par dager før og etter inngrepet.

Hvis du er usikker på om noe av dette gjelder deg, må du rådføre deg med lege eller apotek før du bruker Janumet.

I løpet av behandlingen med Janumet vil legen din kontrollere nyrefunksjonen din minst en gang i året og enda hyppigere hos eldre pasienter eller hvis nyrefunksjonen din er svekket eller er i fare for å bli verre.

Barn og ungdom
Barn og ungdom under 18 år bør ikke bruke dette legemidlet. Det er ikke kjent om dette legemidlet er sikkert og effektivt ved bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Janumet
Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Følgende medisiner er viktige å være oppmerksom på:
- legemidler (som tas gjennom munnen, ved inhalasjon eller injeksjon) som brukes til å dempe betennelsestilstander, som astma og artritt (kortikosteroider)
- spesifikke legemidler til behandling av høyt blodtrykk (ACE-hemmere)
- legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika)
- spesifikke legemidler for behandling av bronkial astma (beta2-sympatomimetika)
- jodholdige kontrastmidler eller legemidler som inneholder alkohol
- noen legemidler som brukes til å behandle mageproblemer som cimetidin
- digoksin (som brukes mot unormale hjerteslag og andre hjerteproblemer). Det kan være nødvendig å sjekke nivået av digoksin i blodet ved bruk sammen med Janumet.

Inntak av Janumet sammen med alkohol
Unngå alkohol når du bruker Janumet. Alkohol kan øke risikoen for laktacidose (se avsnitt 4).

Graviditet og amming
Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du skal ikke ta dette legemidlet under graviditet eller hvis du ammer. Se avsnitt 2, **Bruk ikke Janumet**.

Kjøring og bruk av maskiner
Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Svimmelhet og søvnighet er derimot rapportert med sitagliptin, noe som kan påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner.

Hvis du tar dette legemidlet sammen med et sulfonylureapreparat eller insulin, kan du få for lavt blodsukker (hypoglykemi), noe som kan påvirke din evne til å kjøre og bruke maskiner, eller arbeide uten godt fotfeste.

3. Hvordan du bruker Janumet

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- Ta en tablett:
  - to ganger daglig gjennom munnen.
  - sammen med mat for å redusere muligheten for urolig mage.

- Legen din kan bli nødt til å øke dosen for å få kontroll på blodsukkeret.

Under behandling med dette legemidlet skal du fortsette med kostplanen som legen din har anbefalt og sørge for at karbohydratinntaket fordeles utover dagen

Det er lite sannsynlig at dette legemidlet vil gi for lavt blodsukker (hypoglykemi). Når dette legemidlet brukes sammen med et sulfonylureapreparat eller med insulin, kan likevel for lavt blodsukker (hypoglykemi) forekomme, og legen din må redusere dosen av sulfonylurea eller insulin.

Noen ganger kan det bli nødvendig å ta en kort pause i bruken av legemidlet. Spør legen om råd:
- hvis du har en sykdom som fører til dehydrering (stort væsketap), f.eks. kvalme, intenst oppkast, diaré eller feber, eller hvis du drikker mye mindre enn vanlig
- hvis du skal opereres
- hvis du skal ta en røntgenundersøkelse med kontrastmiddel

Dersom du tar for mye av Janumet
Kontakt lege umiddelbart dersom du har tatt mer enn forskrevet mengde av dette legemidlet. Dra til sykehuset hvis du har symptomer på laktacidose som kuldeføelelse eller føler deg uvel, alvorlig kvalme eller oppkast, magesmerter, uforklarlig vekttap, muskelkramper eller hurtig pusting.

Dersom du har glemt å ta Janumet
Hvis du har glemt å ta en dose, må du ta den så snart du husker det. Hvis du ikke husker det før det er på tide å ta neste dose, hopper du over den glemte dosen og fortsetter med den vanlige dosen. Du må ikke ta en dobbel dose av dette legemidlet.

Dersom du avbryter behandling med Janumet
Fortsett å bruke dette legemidlet så lenge legen forskriver det, slik at du kan fortsette å bidra til å kontrollere blodsukkernivået ditt. Du skal ikke avbryte behandlingen med dette legemidlet uten å ha snakket med legen først. Hvis du slutter å ta Janumet kan blodsukkeret ditt stige igjen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

STOPP behandlingen med Janumet og kontakt lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger:
- Alvorlig og vedvarende magesmerte som kan spre seg til ryggen, med eller uten kvalme og oppkast, da dette kan være tegn på betent bukspyttkjertel (pankreatitt).

Svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer) har pasienter som tar metformin (et av de aktive virkestoffene i Janumet), opplevd en alvorlig tilstand som kalles laktacidose (for mye melkesyre i blodet). Det er mest vanlig hos mennesker hvor nyrene ikke fungerer skikkelig. Slutt å ta dette legemidlet og kontakt lege med en gang hvis du merker følgende bivirkninger:
- føler deg syk (kvalm) eller er syk (kaster opp), magesmerter (abdominalsmerter), muskelkramper, uforklarlig vekttap, hurtig pusting og føler deg kald eller uvel.

Dersom du får en alvorlig allergisk reaksjon (frekvens ikke kjent), som utslett, elveblest, blemmer på huden/flassende hud og hevelser i ansiktet, lepper, tunge og hals som kan forårsake vanskeligheter med å puste eller svelge, skal du avslutte behandlingen med dette legemidlet og kontakte legen din umiddelbart. Legen din kan forskrive et legemiddel for å behandle den allergiske reaksjonen og et annet legemiddel for din diabetes.

Noen pasienter har fått følgende bivirkninger etter å ha tatt sitagliptin i tillegg til metformin:
Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer): lavt blodsukker, kvalme, flatulens (luft i magen), oppkast
Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer): magesmerter, diaré, forstoppelse, tretthet

Noen pasienter har fått diaré, kvalme, flatulens (luft i magen), forstoppelse, magesmerter eller oppkast når de har innledet kombinasjonsbehandling med sitagliptin og metformin sammen (frekvens vanlig).

Noen pasienter har opplevd følgende bivirkninger når de har tatt dette legemidlet sammen med et sulfonylureapreparat som glimepirid:
Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer): lavt blodsukker
Vanlige: forstoppelse

Noen pasienter har erfart følgende bivirkninger mens de tok dette legemidlet i kombinasjon med pioglitazon:

Vanlige: hevelser i hender og ben

Noen pasienter har erfart følgende bivirkninger mens de tok dette legemidlet i kombinasjon med insulin:
Svært vanlige: lavt blodsukker
Mindre vanlige: tørr munn, hodepine

Noen pasienter har fått følgende bivirkninger i kliniske studier mens de tok sitagliptin alene (ett av virkestoffene i Janumet) eller ved bruk av Janumet eller sitagliptin alene eller sammen med andre diabetesmidler etter markedsføring:
Vanlige: lavt blodsukker, hodepine, øvre luftveisinfeksjoner, tett eller rennende nese og sår hals, slitasjegikt, smerter i armer eller ben
Mindre vanlige: svimmelhet, forstoppelse, kløe
Frekvens ikke kjent: problemer med nyrene (krever noen ganger dialyse), oppkast, leddsmerter, muskelsmerter, ryggsmerter, interstitiell lungesykdom

Noen pasienter har fått følgende bivirkninger mens de tok metformin alene:
Svært vanlige: kvalme, oppkast, diaré, magesmerter og nedsatt matlyst. Disse symptomene kan oppstå når du begynner å ta metformin og forsvinner vanligvis.
Vanlige: metallsmak i munnen
Svært sjeldne: mangel på vitamin B12, hepatitt (et problem med leveren din), elveblest, rødme i huden (utslett) eller kløe

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Janumet

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterark og pakning etter Utløpsdato eller EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Janumet

- Virkestoffene er sitagliptin og metformin. Hver filmdrasjerte tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat, som tilsvarer 50 mg sitagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid.

- Andre innholdsstoffer er: I tablettkjernen: mikrokrystallinsk cellulose (E460), povidon K 29/32 (E1201), natriumlaurylsulfat og natriumstearylfumarat. I tillegg inneholder tablettdrasjeringen: polyvinylalkohol, makrogol 3350, talkum (E553b), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172) og sort jernoksid (E172).

Hvordan Janumet ser ut og innholdet i pakningen

Kapselformet, rød filmdrasjert tablett merket med "577" på den ene siden.

Ugjennomsiktige blisterpakninger (PVC/PE/PVDC og aluminium). Pakninger på 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 filmdrasjerte tabletter, flerpakninger som inneholder 196 (2 x 98) og 168 (2 x 84) filmdrasjerte tabletter. Pakning på 50 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte enkeltdose-blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannia

Tilvirker
Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet, bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Lietuva
UAB “Merck Sharp & Dohme”
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: ~~0800 38 693 (~~+32(0)27766211~~)~~
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/YYYY

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.