BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Velmetia 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Kapselformad, rosa filmdragerad tablett märkt "515" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2:

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

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

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

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

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

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

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

För de olika metformindoserna finns Velmetia tillgängligt i styrkorna 50 mg sitagliptin och 850 mg respektive 1 000 mg metforminhydroklorid.

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

Särskilda patientgrupper
Nedsatt njurfunktion
Dosjustering är ej nödvändig för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl] ≥60 ml/min). Velmetia bör inte ges till patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <60 ml/min) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion
Velmetia ska inte ges till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Äldre
Eftersom metformin och sitagliptin utsöndras via njurarna, bör Velmetia användas med försiktighet vid stigande ålder. Regelbundna kontroller av njurfunktionen är nödvändig för att förhindra metformin-associerad laktacidos, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Velmetia för barn och ungdomar från nyfödda till <18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

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

4.3 Kontraindikationer

Velmetia är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4 och 4.8)

- diabetesketoacidos, diabetesprekoma
- måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <60 ml/min) (se avsnitt 4.4)
- akuta tillstånd som eventuellt kan påverka njurfunktionen såsom:
  - dehydrering
  - svår infektion
  - chock
  - intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel (se avsnitt 4.4)
- akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi såsom:
  - hjärtsvikt eller svikt i andningsorganen
  - nyligen genomgången hjärtinfarkt
  - chock
- nedsatt leverfunktion
- akut alkoholförgiftning, alkoholism
- amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt
Velmetia ska inte användas hos patienter med typ 1-diabetes och ska inte användas för behandling av diabetesketoacidos.

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

Laktacidos
Laktacidos är en mycket sällsynt men allvarlig (hög mortalitet vid frånvaro av omedelbar behandling) metabolisk komplikation som kan uppträda på grund av ackumulering av metformin. De fall av laktacidos som rapporterats för patienter som behandlas med metformin har huvudsakligen inträffat hos diabetiker med signifikant njursvikt. Incidensen laktacidos kan och bör kunna reduceras om även andra associerade riskfaktorer analyseras, såsom otillräckligt kontrollerad diabetes, ketos, förlängd fasta, omfattande alkoholintag, nedsatt leverfunktion och andra tillstånd som förknippas med hypoxi.

Diagnostisering av laktacidos
Laktacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta och hypotermi, följt av koma. Diagnostiska laboratoriefynd är minskat pH-värde i blodet, högre plasmalaktatnivåer än 5 mmol/l samt ökat anjonintervall och ökad laktat/pyruvat-kvot. Om metabolisk acidos misstänks ska läkemedlet sättas ut och patienten omedelbart få sjukhusvård (se avsnitt 4.9).

Njurfunktion
Metformin och sitagliptin utsöndras huvudsakligen via njurarna. Metformin-relaterad laktacidos ökar med graden av nedsatt njurfunktion. Serumkreatininkoncentrationer bör därför kontrolleras regelbundet:
- minst en gång om året hos patienter med normal njurfunktion
- minst 2-4 gånger om året hos patienter med serumkreatininnivåer som ligger på eller över den övre normalgränsen samt hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion förekommer ofta hos äldre patienter och är asymtomatisk. Särskild försiktighet bör iakttas i situationer där njurfunktionen kan försämras t ex vid påbörjad behandling med antihypertoniläkemedel eller diuretika eller vid påbörjad behandling med NSAID-läkemedel.

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

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

Kirurgi
Eftersom Velmetia innehåller metforminhydroklorid ska behandlingen avbrytas 48 timmar före planerad operation med allmän spinal- eller epiduralanestesi. Behandlingen ska i normala fall inte återinsättas förrän tidigast 48 timmar efter operationen och endast efter det att njurfunktionen har kontrollerats och konstaterats vara normal.

Administrering av joderat kontrastmedel
Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid röntgenundersökningar kan leda till njursvikt vilken har varit förenad med laktacidos hos patienter som behandlats med metformin. Behandlingen ska därför sättas ut före eller i direkt samband med testet och inte återinsättas förrän 48 timmar efter testet, och endast efter det att njurfunktionen har kontrollerats och konstaterats vara normal (se avsnitt 4.5).

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Farmakokinetiska interaktionsstudier med Velmetia har inte utförts. Studier på de enskilda aktiva substanserna sitagliptin och metformin har dock utförts.

Det finns en ökad risk för laktacidos vid akut alkoholförgiftning (särskilt vid fasta, malnutrition eller nedsatt leverfunktion) på grund av den ingående aktiva substansen metformin i Velmetia (se avsnitt 4.4). Intag av alkohol och läkemedel som innehåller alkohol ska undvikas (se avsnitt 4.3).

Katjonaktiva läkemedel som elimineras genom njurtubulär sekretion (t ex cimetidin) kan interagera med metformin genom konkurrens om vanliga njurtubulära transportsystem. En studie på sju friska individer visade att cimetidin, givet i dosen 400 mg två gånger dagligen, ökade metformins systemiska exponering (AUC) med 50% och C_{max} med 81%. Noggrann övervakning av den glykemiska kontrollen, dosjustering inom rekommendationerna samt förändringar i diabetesbehandlingen bör därför övervägas när katjonaktiva läkemedel, som elimineras genom njurtubulär sekretion, ges samtidigt.

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid röntgenundersökningar kan leda till njursvikt, åtföljt av ackumulering av metformin och risk för laktacidos. Behandlingen ska därför sättas

ut före eller i direkt samband med testet och inte återinsättas förrän 48 timmar efter testet, och endast efter det att njurfunktionen har kontrollerats och konstaterats vara normal (se avsnitt 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

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

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

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Patienter bör vara medvetna om risken för hypoglykemi när Velmetia tas tillsammans med en sulfonureid eller insulin.

4.8 Biverkningar

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

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

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

Biverkning	Biverkningsfrekvens
Immunsystemet	
överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaxi[*,†]	Ingen känd frekvens

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

Metformin
Gastrointestinala symtom rapporterades som mycket vanliga i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning av metformin. Gastrointestinala symtom som illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och aptitförlust är vanligt förekommande i början av behandlingen och är i de flesta fall spontant övergående. Ytterligare biverkningar som förknippas med metformin inkluderar metallsmak (vanliga); laktacidos, leverfunktionsstörningar, hepatit, urtikaria, erytem och klåda (mycket sällsynta). Långtidsbehandling med metformin har associerats med en minskad absorption av vitamin B_{12} vilket i mycket sällsynta fall kan resultera i en kliniskt signifikant vitamin B_{12}-brist (t ex megaloblastisk anemi). Frekvensområdena baseras på tillgänglig information från den europeiska produktresumén för metformin.

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

Bland de patienter som använde insulin och/eller ett sulfonylurealäkemedel vid studiestart i intention-to-treat-populationen, var incidensen av allvarlig hypoglykemi 2,7% hos sitagliptin-behandlade patienter och 2,5% hos placebo-behandlade patienter. Bland patienter som inte använde insulin och/eller ett sulfonylurealäkemedel vid studiestart, var incidensen av allvarlig hypoglykemi 1,0% hos sitagliptin-behandlade patienter och 0,7% hos placebo-behandlade patienter. Incidensen av pankreatit (verifierade av studiekommittén) var 0,3% hos sitagliptin-behandlade patienter och 0,2% hos placeo-behandlade.
Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Sitagliptin
Verkningsmekanism
Sitagliptinfosfat är en peroral, potent och mycket selektiv hämmare av dipeptidylpeptidas-4-(DPP-4)-enzymet för behandling av typ 2-diabetes. DPP-4-hämmare tillhör en klass substanser som medierar ökade nivåer av inkretinhormoner. Genom att hämma DPP-4-enzymet ökar sitagliptin nivåerna av två kända aktiva inkretinhormoner, glukagonlik peptid-1 (GLP-1) och glukosberoende insulinotropisk polypeptid (GIP). Inkretinerna utgör delar av ett endogent system som deltar i den fysiologiska regleringen av glukoshomeostasen. När blodglukosnivåerna är normala eller förhöjda, ökar GLP-1 och GIP insulinsyntesen samt insulinfrisättningen från betaceller i bukspottkörteln. GLP-1 sänker dessutom glukagonsekretionen från alfaceller i bukspottkörteln vilket leder till minskad glukosproduktion i levern. När blodglukoskoncentrationen är låg stimuleras inte insulinfrisättning och glukagonutsöndring hämmas inte. Sitagliptin är en potent och mycket selektiv hämmare av DPP-4 men hämmar inte de närbesläktade enzymerna DPP-8 eller DPP-9 vid terapeutiska koncentrationer. Sitagliptin skiljer sig i kemisk struktur och farmakologisk verkningsmekanism från GLP-1 analoger, insulin, sulfonureider eller meglitinider, biguanider, PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)-agonister, alfa-glukosidashämmare och amylinanaloger.

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

Klinisk effekt och säkerhet
Totalt sett förbättrade sitagliptin den glykemiska kontrollen när det gavs som monoterapi eller som kombinationsbehandling.

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

Studier med sitagliptin i kombination med metformin
I en 24-veckors placebokontrollerad klinisk studie för att utvärdera effekt och säkerhet av sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående metforminbehandling, gav sitagliptin en signifikant

förbättring av glykemiska parametrar jämfört med placebo. Skillnaden från utgångsvärdet för kroppsvikt var likvärdig hos patienter behandlade med sitagliptin jämfört med placebo. I denna studie rapporterades en likvärdig förekomst av hypoglykemi hos patienter behandlade med sitagliptin jämfört med placebo.

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

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

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

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

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

Studie	Genomsnittligt utgångsvärde HbA_{1c} (%)	Genomsnittlig förändring av HbA_{1c} (%) jämfört med utgångsvärdet	Placebokorrigerad genomsnittlig förändring av HbA_{1c} (%) (95% KI)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående metforminbehandling[‖] (N=453)	8,0	-0,7[†]	-0,7[†,‡] (-0,8; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående glimepirid + metforminbehandling[‖] (N=115)	8,3	-0,6[†]	-0,9[†,‡] (-1,1; -0,7)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående pioglitazon + metforminbehandling[¶] (N=152)	8,8	-1,2[†]	-0,7[†,‡] (-1,0; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående insulin + metforminbehandling[‖] (N=223)	8,7	-0,7[§]	-0,5[§,‡] (-0,7; -0,4)
Inledande behandling (två gånger dagligen) [‖]: Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4[†]	-1,6[†,‡] (-1,8; -1,3)
Inledande behandling (två gånger dagligen) [‖]: Sitagliptin 50 mg + metformin 1 000 mg (N=178)	8,8	-1,9[†]	-2,1[†,‡] (-2,3; -1,8)

*ITT-population (en intention-to-treat analys).
[†]Minsta kvadratmetoden justerad för tidigare antihyperglykemisk behandlingsstatus och utgångsvärde.
[‡]p<0,001 jämfört med placebo eller placebo + kombinationsbehandling.
[‖]HbA_{1c} (%) vid vecka 24.
[¶]HbA_{1c} (%) vid vecka 26.
[§]Minsta kvadratmetoden justerad för behandling med insulin vid besök 1 (mixinsulin kontra tvåfasinsulin, [medellång- eller långverkande insulin]) och utgångsvärde.

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

insulinfrisättning; förhållandet mellan proinsulin och insulin. Detta förhållande förbättrades med sitagliptinbehandling och försämrades med glipizidbehandling. Förekomsten av hypoglykemi var signifikant lägre i sitagliptingruppen (4,9%) än i glipizidgruppen (32,0%).

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

<u>Metformin</u>

Verkningsmekanism

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

Metformin kan verka via tre glukossänkande mekanismer:

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Den prospektiva, randomiserade UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)-studien har fastställt långtidsnyttan av intensiv kontroll av blodglukosvärdet vid diabetes typ 2. En analys av resultaten hos patienter med övervikt, som fått metformin efter otillräcklig behandling med enbart kost visade följande:

- en signifikant minskad absolut risk för diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 händelser/1 000 patientår) jämfört med endast kost (43,3 händelser/1 000 patientår), p=0,0023 samt jämfört med grupperna som fick kombinationsbehandling med en sulfonureid eller insulin i monoterapi (40,1 händelser/1 000 patientår), p=0,0034
- en signifikant minskad absolut risk för diabetesrelaterat dödsfall: metformin 7,5 händelser/1 000 patientår, endast kost 12,7 händelser/1 000 patientår, p=0,017
- en signifikant minskad absolut risk för dödsfall, totalt sett: metformin 13,5 händelser/1 000 patientår jämfört med endast kost 20,6 händelser/1 000 patientår (p=0,011), samt jämfört med grupperna som fick kombinationsbehandling med en sulfonureid eller insulin i monoterapi 18,9 händelser/1 000 patientår (p=0,021)
- en signifikant minskad absolut risk för hjärtinfarkt: metformin 11 händelser/1 000 patientår, endast kost 18 händelser/1 000 patientår, (p=0,01).

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

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

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

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

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

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

	Sitagliptin 100 mg		Placebo			
	N (%)	Incidensen per 100 patientår*	N (%)	Incidensen per 100 patient-år*	Riskkvot (95% KI)	p-värde†
Sjukhusinläggning för hjärtsvikt‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Incidensen per 100 patientår är beräknad som 100 × (totala antalet patienter med ≥1 händelse under passande exponerings-period per totala antalet patientår av uppföljning).
† Baserat på en Cox-modell stratifierad för region. För sammansatta effektmått svarar p-värdet mot ett test av non-inferiority avsedd att visa att riskkvoten är mindre än 1,3. För alla andra effektmått svarar p-värdet mot ett test av skillnader i riskfrekvenser.
‡ Analysen av sjukhusinläggning för hjärtsvikt justerades för förekomst av hjärtsvikt vid studiestart.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nedsatt njurfunktion
En öppen studie med engångsdosering genomfördes för att utvärdera farmakokinetiken för en sänkt dos av sitagliptin (50 mg) hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion jämfört med normala friska kontrollindivider. I studien inkluderades patienter med nedsatt njurfunktion klassificerade utifrån kreatininclearance som lätt (50 till <80 ml/min), måttlig (30 till <50 ml/min) eller kraftig (<30 ml/min), såväl som patienter med kronisk njursjukdom (ESRD, end-stage renal disease) under hemodialysbehandling.

Patienter med lätt nedsatt njurfunktion hade ingen kliniskt betydelsefull ökning av sitagliptin i plasma jämfört med friska kontrollindivider. En cirka 2-faldig ökning av plasma-AUC för sitagliptin observerades hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och en 4-faldig ökning observerades hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion och hos patienter med kronisk njursjukdom (ESRD) med hemodialysbehandling jämfört med friska kontrollindivider. Sitagliptin avlägsnades i ringa grad genom hemodialys (13,5% under 3-4 timmars hemodialysbehandling påbörjad 4 timmar efter dosering).

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

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

Pediatrisk population
Det har inte utförts några studier med sitagliptin på barn.

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga djurstudier har utförts med Velmetia.

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

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

Sitagliptin
Njur- och levertoxicitet observerades hos gnagare vid en systemisk exponeringsnivå som var 58 gånger den humana exponeringsnivån, medan det däremot inte sågs någon toxiskt effekt vid

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
mikrokristallin cellulosa (E460)
povidon K29/32 (E1201)
natriumlaurylsulfat
natriumstearylfumarat

Filmdragering
poly(vinylalkohol)
makrogol 3350
talk (E553b)
titandioxid (E171)
röd järnoxid (E172)

svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30ºC.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig blisterförpackning (PVC/PE/PVDC och aluminium).
Förpackningar om 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 filmdragerade tabletter, multipelförpackningar innehållande 196 (2 förpackningar med 98) och 168 (2 förpackningar med 84) filmdragerade tabletter och 50 x 1 filmdragerade tabletter i perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/456/001
EU/1/08/456/002
EU/1/08/456/003
EU/1/08/456/004
EU/1/08/456/005
EU/1/08/456/006
EU/1/08/456/007
EU/1/08/456/015
EU/1/08/456/017
EU/1/08/456/019
EU/1/08/456/020

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 juli 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 13 mars 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Velmetia 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller sitagliptinfosfatmonohydrat motsvarande 50 mg sitagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Kapselformad, röd filmdragerad tablett märkt "577" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2:

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

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

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

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

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

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

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

För de olika metformindoserna finns Velmetia tillgängligt i styrkorna 50 mg sitagliptin och 850 mg respektive 1 000 mg metforminhydroklorid.

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

Särskilda patientgrupper
Nedsatt njurfunktion
Dosjustering är ej nödvändig för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl] ≥60 ml/min). Velmetia bör inte ges till patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <60 ml/min) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion
Velmetia ska inte ges till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Äldre
Eftersom metformin och sitagliptin utsöndras via njurarna, bör Velmetia användas med försiktighet vid stigande ålder. Regelbundna kontroller av njurfunktionen är nödvändig för att förhindra metformin-associerad laktacidos, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Velmetia för barn och ungdomar från nyfödda till <18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

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

4.3 Kontraindikationer

Velmetia är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4 och 4.8)

- diabetesketoacidos, diabetesprekoma
- måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <60 ml/min) (se avsnitt 4.4)
- akuta tillstånd som eventuellt kan påverka njurfunktionen såsom:
  - dehydrering
  - svår infektion
  - chock
  - intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel (se avsnitt 4.4)
- akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi såsom:
  - hjärtsvikt eller svikt i andningsorganen
  - nyligen genomgången hjärtinfarkt
  - chock
- nedsatt leverfunktion
- akut alkoholförgiftning, alkoholism
- amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt
Velmetia ska inte användas hos patienter med typ 1-diabetes och ska inte användas för behandling av diabetesketoacidos.

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

Laktacidos
Laktacidos är en mycket sällsynt men allvarlig (hög mortalitet vid frånvaro av omedelbar behandling) metabolisk komplikation som kan uppträda på grund av ackumulering av metformin. De fall av laktacidos som rapporterats för patienter som behandlas med metformin har huvudsakligen inträffat hos diabetiker med signifikant njursvikt. Incidensen laktacidos kan och bör kunna reduceras om även andra associerade riskfaktorer analyseras, såsom otillräckligt kontrollerad diabetes, ketos, förlängd fasta, omfattande alkoholintag, nedsatt leverfunktion och andra tillstånd som förknippas med hypoxi.

Diagnostisering av laktacidos
Laktacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta och hypotermi, följt av koma. Diagnostiska laboratoriefynd är minskat pH-värde i blodet, högre plasmalaktatnivåer än 5 mmol/l samt ökat anjonintervall och ökad laktat/pyruvat-kvot. Om metabolisk acidos misstänks ska läkemedlet sättas ut och patienten omedelbart få sjukhusvård (se avsnitt 4.9).

Njurfunktion
Metformin och sitagliptin utsöndras huvudsakligen via njurarna. Metformin-relaterad laktacidos ökar med graden av nedsatt njurfunktion. Serumkreatininkoncentrationer bör därför kontrolleras regelbundet:
- minst en gång om året hos patienter med normal njurfunktion
- minst 2-4 gånger om året hos patienter med serumkreatininnivåer som ligger på eller över den övre normalgränsen samt hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion förekommer ofta hos äldre patienter och är asymtomatisk. Särskild försiktighet bör iakttas i situationer där njurfunktionen kan försämras t ex vid påbörjad behandling med antihypertoniläkemedel eller diuretika eller vid påbörjad behandling med NSAID-läkemedel.

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

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

Kirurgi
Eftersom Velmetia innehåller metforminhydroklorid ska behandlingen avbrytas 48 timmar före planerad operation med allmän spinal- eller epiduralanestesi. Behandlingen ska i normala fall inte återinsättas förrän tidigast 48 timmar efter operationen och endast efter det att njurfunktionen har kontrollerats och konstaterats vara normal.

Administrering av joderat kontrastmedel
Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid röntgenundersökningar kan leda till njursvikt vilken har varit förenad med laktacidos hos patienter som behandlats med metformin. Behandlingen ska därför sättas ut före eller i direkt samband med testet och inte återinsättas förrän 48 timmar efter testet och endast efter det att njurfunktionen har kontrollerats och konstaterats vara normal (se avsnitt 4.5).

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Farmakokinetiska interaktionsstudier med Velmetia har inte utförts. Studier på de enskilda aktiva substanserna sitagliptin och metformin har dock utförts.

Det finns en ökad risk för laktacidos vid akut alkoholförgiftning (särskilt vid fasta, malnutrition eller nedsatt leverfunktion) på grund av den ingående aktiva substansen metformin i Velmetia (se avsnitt 4.4). Intag av alkohol och läkemedel som innehåller alkohol ska undvikas (se avsnitt 4.3).

Katjonaktiva läkemedel som elimineras genom njurtubulär sekretion (t ex cimetidin) kan interagera med metformin genom konkurrens om vanliga njurtubulära transportsystem. En studie på sju friska individer visade att cimetidin, givet i dosen 400 mg två gånger dagligen, ökade metformins systemiska exponering (AUC) med 50% och C_{max} med 81%. Noggrann övervakning av den glykemiska kontrollen, dosjustering inom rekommendationerna samt förändringar i diabetesbehandlingen bör därför övervägas när katjonaktiva läkemedel, som elimineras genom njurtubulär sekretion, ges samtidigt.

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid röntgenundersökningar kan leda till njursvikt, åtföljt av ackumulering av metformin och risk för laktacidos. Behandlingen ska därför sättas

ut före eller i direkt samband med testet och inte återinsättas förrän 48 timmar efter testet, och endast efter det att njurfunktionen har kontrollerats och konstaterats vara normal (se avsnitt 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

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

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

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Patienter bör vara medvetna om risken för hypoglykemi när Velmetia tas tillsammans med en sulfonureid eller insulin.

4.8 Biverkningar

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

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

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

Biverkning	Biverkningsfrekvens
Immunsystemet	
överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaxi[*,†]	Ingen känd frekvens

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

Metformin
Gastrointestinala symtom rapporterades som mycket vanliga i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning av metformin. Gastrointestinala symtom som illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och aptitförlust är vanligt förekommande i början av behandlingen och är i de flesta fall spontant övergående. Ytterligare biverkningar som förknippas med metformin inkluderar metallsmak (vanliga); laktacidos, leverfunktionsstörningar, hepatit, urtikaria, erytem och klåda (mycket sällsynta). Långtidsbehandling med metformin har associerats med en minskad absorption av vitamin B_{12} vilket i mycket sällsynta fall kan resultera i en kliniskt signifikant vitamin B_{12}-brist (t ex megaloblastisk anemi). Frekvensområdena baseras på tillgänglig information från den europeiska produktresumén för metformin.

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

Bland de patienter som använde insulin och/eller ett sulfonylurealäkemedel vid studiestart i intention-to-treat-populationen, var incidensen av allvarlig hypoglykemi 2,7% hos sitagliptin-behandlade patienter och 2,5% hos placebo-behandlade patienter. Bland patienter som inte använde insulin och/eller ett sulfonylurealäkemedel vid studiestart, var incidensen av allvarlig hypoglykemi 1,0% hos sitagliptin-behandlade patienter och 0,7% hos placebo-behandlade patienter. Incidensen av pankreatit (verifierade av studiekommittén) var 0,3% hos sitagliptin-behandlade patienter och 0,2% hos placeo-behandlade.

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

4.9 Överdosering

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Sitagliptin
Verkningsmekanism
Sitagliptinfosfat är en peroral, potent och mycket selektiv hämmare av dipeptidylpeptidas-4-(DPP-4)-enzymet för behandling av typ 2-diabetes. DPP-4-hämmare tillhör en klass substanser som medierar ökade nivåer av inkretinhormoner. Genom att hämma DPP-4-enzymet ökar sitagliptin nivåerna av två kända aktiva inkretinhormoner, glukagonlik peptid-1 (GLP-1) och glukosberoende insulinotropisk polypeptid (GIP). Inkretinerna utgör delar av ett endogent system som deltar i den fysiologiska regleringen av glukoshomeostasen. När blodglukosnivåerna är normala eller förhöjda, ökar GLP-1 och GIP insulinsyntesen samt insulinfrisättningen från betaceller i bukspottkörteln. GLP-1 sänker dessutom glukagonsekretionen från alfaceller i bukspottkörteln vilket leder till minskad glukosproduktion i levern. När blodglukoskoncentrationen är låg stimuleras inte insulinfrisättning och glukagonutsöndring hämmas inte. Sitagliptin är en potent och mycket selektiv hämmare av DPP-4 men hämmar inte de närbesläktade enzymerna DPP-8 eller DPP-9 vid terapeutiska koncentrationer. Sitagliptin skiljer sig i kemisk struktur och farmakologisk verkningsmekanism från GLP-1 analoger, insulin, sulfonureider eller meglitinider, biguanider, PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)-agonister, alfa-glukosidashämmare och amylinanaloger.

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

Klinisk effekt och säkerhet
Totalt sett förbättrade sitagliptin den glykemiska kontrollen när det gavs som monoterapi eller som kombinationsbehandling.

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

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

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

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

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

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

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

Studie	Genomsnittligt utgångsvärde HbA_{1c} (%)	Genomsnittlig förändring av HbA_{1c} (%) jämfört med utgångsvärdet	Placebokorrigerad genomsnittlig förändring av HbA_{1c} (%) (95% KI)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående metforminbehandling[‖] (N=453)	8,0	-0,7[†]	-0,7[†,‡] (-0,8; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående glimepirid + metforminbehandling[‖] (N=115)	8,3	-0,6[†]	-0,9[†,‡] (-1,1; -0,7)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående pioglitazon + metforminbehandling[¶] (N=152)	8,8	-1,2[†]	-0,7[†,‡] (-1,0; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående insulin + metforminbehandling[‖] (N=223)	8,7	-0,7[§]	-0,5[§,‡] (-0,7; -0,4)
Inledande behandling (två gånger dagligen) [‖]: Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4[†]	-1,6[†,‡] (-1,8; -1,3)
Inledande behandling (två gånger dagligen) [‖]: Sitagliptin 50 mg + metformin 1 000 mg (N=178)	8,8	-1,9[†]	-2,1[†,‡] (-2,3; -1,8)

*ITT-population (en intention-to-treat analys).
[†]Minsta kvadratmetoden justerad för tidigare antihyperglykemisk behandlingsstatus och utgångsvärde.
[‡]p<0,001 jämfört med placebo eller placebo + kombinationsbehandling.
[‖]HbA_{1c} (%) vid vecka 24.
[¶]HbA_{1c} (%) vid vecka 26.
[§]Minsta kvadratmetoden justerad för behandling med insulin vid besök 1 (mixinsulin kontra tvåfasinsulin, [medellång- eller långverkande insulin]) och utgångsvärde.

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

insulinfrisättning; förhållandet mellan proinsulin och insulin. Detta förhållande förbättrades med sitagliptinbehandling och försämrades med glipizidbehandling. Förekomsten av hypoglykemi var signifikant lägre i sitagliptingruppen (4,9%) än i glipizidgruppen (32,0%).

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

<u>Metformin</u>

Verkningsmekanism

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

Metformin kan verka via tre glukossänkande mekanismer:

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Den prospektiva, randomiserade UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)-studien har fastställt långtidsnyttan av intensiv kontroll av blodglukosvärdet vid diabetes typ 2. En analys av resultaten hos patienter med övervikt, som fått metformin efter otillräcklig behandling med enbart kost visade följande:

- en signifikant minskad absolut risk för diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 händelser/1 000 patientår) jämfört med endast kost (43,3 händelser/1 000 patientår), p=0,0023 samt jämfört med grupperna som fick kombinationsbehandling med en sulfonureid eller insulin i monoterapi (40,1 händelser/1 000 patientår), p=0,0034
- en signifikant minskad absolut risk för diabetesrelaterat dödsfall: metformin 7,5 händelser/1 000 patientår, endast kost 12,7 händelser/1 000 patientår, p=0,017
- en signifikant minskad absolut risk för dödsfall, totalt sett: metformin 13,5 händelser/1 000 patientår jämfört med endast kost 20,6 händelser/1 000 patientår (p=0,011), samt jämfört med grupperna som fick kombinationsbehandling med en sulfonureid eller insulin i monoterapi 18,9 händelser/1 000 patientår (p=0,021)
- en signifikant minskad absolut risk för hjärtinfarkt: metformin 11 händelser/1 000 patientår, endast kost 18 händelser/1 000 patientår, (p=0,01).

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

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

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

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

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

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

	Sitagliptin 100 mg		Placebo			
	N (%)	Incidensen per 100 patientår*	N (%)	Incidensen per 100 patient-år*	Riskkvot (95% KI)	p-värde†
Sjukhusinläggning för hjärtsvikt‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Incidensen per 100 patientår är beräknad som 100 × (totala antalet patienter med ≥1 händelse under passande exponerings-period per totala antalet patientår av uppföljning).
† Baserat på en Cox-modell stratifierad för region. För sammansatta effektmått svarar p-värdet mot ett test av non-inferiority avsedd att visa att riskkvoten är mindre än 1,3. För alla andra effektmått svarar p-värdet mot ett test av skillnader i riskfrekvenser.
‡ Analysen av sjukhusinläggning för hjärtsvikt justerades för förekomst av hjärtsvikt vid studiestart.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nedsatt njurfunktion
En öppen studie med engångsdosering genomfördes för att utvärdera farmakokinetiken för en sänkt dos av sitagliptin (50 mg) hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion jämfört med normala friska kontrollindivider. I studien inkluderades patienter med nedsatt njurfunktion klassificerade utifrån kreatininclearance som lätt (50 till <80 ml/min), måttlig (30 till <50 ml/min) eller kraftig (<30 ml/min), såväl som patienter med kronisk njursjukdom (ESRD, end-stage renal disease) under hemodialysbehandling.

Patienter med lätt nedsatt njurfunktion hade ingen kliniskt betydelsefull ökning av sitagliptin i plasma jämfört med friska kontrollindivider. En cirka 2-faldig ökning av plasma-AUC för sitagliptin observerades hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och en 4-faldig ökning observerades hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion och hos patienter med kronisk njursjukdom (ESRD) med hemodialysbehandling jämfört med friska kontrollindivider. Sitagliptin avlägsnades i ringa grad genom hemodialys (13,5% under 3-4 timmars hemodialysbehandling påbörjad 4 timmar efter dosering).

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

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

Pediatrisk population
Det har inte utförts några studier med sitagliptin på barn.

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga djurstudier har utförts med Velmetia.

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

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

Sitagliptin
Njur- och levertoxicitet observerades hos gnagare vid en systemisk exponeringsnivå som var 58 gånger den humana exponeringsnivån, medan det däremot inte sågs någon toxiskt effekt vid

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
mikrokristallin cellulosa (E460)
povidon K29/32 (E1201)
natriumlaurylsulfat
natriumstearylfumarat

Filmdragering
poly(vinylalkohol)
makrogol 3350
talk (E553b)
titandioxid (E171)
röd järnoxid (E172)

svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30ºC.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig blisterförpackning (PVC/PE/PVDC och aluminium).
Förpackningar om 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 filmdragerade tabletter, multipelförpackningar innehållande 196 (2 förpackningar med 98) och 168 (2 förpackningar med 84) filmdragerade tabletter och 50 x 1 filmdragerade tabletter i perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/456/008
EU/1/08/456/009
EU/1/08/456/010
EU/1/08/456/011
EU/1/08/456/012
EU/1/08/456/013
EU/1/08/456/014
EU/1/08/456/016
EU/1/08/456/018
EU/1/08/456/021
EU/1/08/456/022

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 juli 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 13 mars 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederländerna

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Velmetia 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
112 filmdragerade tabletter
168 filmdragerade tabletter
180 filmdragerade tabletter
196 filmdragerade tabletter
50 x 1 filmdragerade tabletter
Multipelförpackning innehållande 196 (2 förpackningar med 98) filmdragerade tabletter
Multipelförpackning innehållande 168 (2 förpackningar med 84) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30ºC.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/456/001 14 filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/002 28 filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/003 56 filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/019 60 filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/004 112 filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/005 168 filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/020 180 filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/006 196 filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/007 50 x 1 filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/015 196 (2 x 98) filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/017 168 (2 x 84) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Velmetia
50 mg
850 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INTERMEDIÄRFÖRPACKNING för Multipelförpackning innehållande 2 förpackningar – utan "Blue box"- 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Velmetia 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

98 filmdragerade tabletter. Del av multipelförpackning, kan inte säljas separat.
84 filmdragerade tabletter. Del av multipelförpackning, kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30ºC.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/456/015
EU/1/08/456/017

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Velmetia 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Velmetia 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller sitagliptinfosfatmonohydrat motsvarande 50 mg sitagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
112 filmdragerade tabletter
168 filmdragerade tabletter
180 filmdragerade tabletter
196 filmdragerade tabletter
50 x 1 filmdragerade tabletter
Multipelförpackning innehållande 196 (2 förpackningar med 98) filmdragerade tabletter
Multipelförpackning innehållande 168 (2 förpackningar med 84) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30ºC.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/456/008 14 filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/009 28 filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/010 56 filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/021 60 filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/011 112 filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/012 168 filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/022 180 filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/013 196 filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/014 50 x 1 filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/016 196 (2 x 98) filmdragerade tabletter
EU/1/08/456/018 168 (2 x 84) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Velmetia
50 mg
1 000 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INTERMEDIÄRFÖRPACKNING för Multipelförpackning innehållande 2 förpackningar – utan "Blue box"- 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Velmetia 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller sitagliptinfosfatmonohydrat motsvarande 50 mg sitagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

98 filmdragerade tabletter. Del av multipelförpackning, kan inte säljas separat.
84 filmdragerade tabletter. Del av multipelförpackning, kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30ºC.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/456/016
EU/1/08/456/018

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Velmetia 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Velmetia 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Velmetia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Velmetia
3. Hur du tar Velmetia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Velmetia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Velmetia är och vad det används för

Velmetia innehåller två aktiva substanser som kallas sitagliptin och metformin.
- sitagliptin tillhör en grupp av läkemedel som kallas DPP-4-hämmare (dipeptidylpeptidas-4-hämmare)
- metformin tillhör en grupp av läkemedel som kallas biguanider.

Båda dessa substanser hjälper till att reglera blodsockernivån hos vuxna patienter med en typ av diabetes som kallas typ 2-diabetes mellitus. Detta läkemedel hjälper till att öka nivåerna av insulin som produceras efter en måltid och minskar mängden socker som bildas i kroppen.

Tillsammans med kost och motion, används detta läkemedel som hjälp att sänka ditt blodsocker. Detta läkemedel kan tas ensamt eller tillsammans med vissa andra läkemedel som används vid diabetes (insulin, sulfonureider eller glitazoner).

Vad är typ 2-diabetes?
Typ 2-diabetes är ett tillstånd som innebär att din kropp inte bildar tillräcklig mängd insulin och att det insulin som kroppen bildar inte verkar så bra som det borde. Din kropp kan också producera för mycket socker. När detta sker ansamlas socker (glukos) i blodet. Detta kan leda till allvarliga medicinska problem som hjärtsjukdom, njursjukdom, blindhet och amputation.

2. Vad du behöver veta innan du tar Velmetia

Ta inte Velmetia
- om du är allergisk mot sitagliptin, metformin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har diabetesketoacidos (en komplikation vid diabetes med snabb viktnedgång, illamående eller kräkningar) eller har haft diabeteskoma
- om du har njurbesvär
- om du har en svår infektion eller om du är uttorkad

- om du ska genomgå kontraströnten med injektion av ett färgämne. Du kommer att behöva göra ett behandlingsuppehåll med Velmetia under 2 eller fler dagar efter ingreppet enligt läkarens instruktion, beroende på hur dina njurar fungerar.
- om du nyligen har genomgått en hjärtinfarkt eller har allvarliga problem med blodcirkulationen eller svårigheter att andas
- om du har leverbesvär
- om du dricker för mycket alkohol (antingen du gör det varje dag eller endast periodvis)
- om du ammar.

Ta inte Velmetia om något av ovanstående gäller dig och tala med läkare om andra sätt att hantera din diabetes. Om du är osäker kontakta din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Velmetia.

Varningar och försiktighet
Fall av inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) har rapporterats hos patienter som får Velmetia (se avsnitt 4).

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du börjar ta Velmetia:
- om du har eller har haft en sjukdom i bukspottkörteln (t ex pankreatit)
- om du har eller har haft gallsten, alkoholberoende eller mycket höga nivåer av triglycerider (en typ av fett) i blodet. Dessa medicinska tillstånd kan öka risken att få pankreatit (se avsnitt 4).
- om du har typ 1-diabetes. Detta kallas också insulinberoende diabetes.
- om du har diabetisk ketoacidos (en komplikation vid diabetes med högt blodsocker, snabb viktminskning, illamående eller kräkningar)
- om du upplever något av följande symtom: du känner dig frusen eller inte mår helt bra, kraftigt illamående eller kräkningar, magsmärta, oförklarad viktnedgång, muskelkramper eller snabb andning. Metforminhydroklorid, en av substanserna i Velmetia, kan orsaka en sällsynt men allvarlig biverkning som kallas laktacidos (en ansamling av laktat i blodet) vilken kan orsaka dödsfall. Laktacidos är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus. Om du upplever några av dessa symtom av laktacidos sluta omedelbart att ta Velmetia och rådfråga din läkare omedelbart (se avsnitt 4).
- om du har eller har haft en allergisk reaktion mot sitagliptin, metformin eller Velmetia (se avsnitt 4)
- om du även tar en sulfonureid eller insulin, läkemedel mot diabetes, tillsammans med Velmetia eftersom du då kan uppleva låga blodsockernivåer (hypoglykemi). Din läkare kan minska dosen av din sulfonureid eller ditt insulin.
- om du ska genomgå en operation under narkos (spinal- eller epidural). Behandlingsuppehåll med Velmetia kan behöva göras under några dagar före och några dagar efter ingreppet.

Om du är osäker om något av ovanstående gäller dig, kontakta din läkare eller apotekspersonal innan du tar Velmetia.

Under behandling med Velmetia kommer din läkare att kontrollera din njurfunktion minst en gång om året och oftare om du är äldre eller om din njurfunktion är på gränsen till nedsatt eller löper risk att försämras.

Barn och ungdomar
Barn och ungdomar under 18 år bör inte använda detta läkemedel. Det är inte känt om detta läkemedel är säkert och effektivt när det används av barn och ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Velmetia
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Särskilt viktigt är detta om du tar något av följande:
- läkemedel (som tas via munnen, inhalation eller injektion) som används vid behandling av inflammation som astma och artrit (glukokortikoider)
- läkemedel som används vid behandling av högt blodtryck (ACE-hämmare)
- vattendrivande läkemedel (diuretika)
- läkemedel som används vid behandling av andningsproblem (beta-2-agonister)
- joderat kontrastmedel eller läkemedel som innehåller alkohol
- vissa läkemedel som används vid behandling av magproblem, såsom cimetidin
- digoxin (för behandling av oregelbunden hjärtrytm och andra hjärtproblem). Nivån av digoxin i blodet kan behöva kontrolleras om det tas tillsammans med Velmetia.

Velmetia med alkohol
Undvik alkohol när du tar Velmetia eftersom alkohol kan öka risken för laktacidos (se avsnitt 4).

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Du bör inte ta detta läkemedel under graviditet eller om du ammar. Se avsnitt 2, **Ta inte Velmetia**.

Körförmåga och användning av maskiner
Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och sömnighet har dock rapporterats vid användning av sitagliptin, vilket kan påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

Samtidig användning av detta läkemedel tillsammans med läkemedel som kallas sulfonureider eller med insulin kan orsaka hypoglykemi, vilket kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du tar Velmetia

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Ta en tablett:
  - två gånger dagligen via munnen
  - i samband med måltid. Detta minskar risken för magbesvär.

- Din läkare kan behöva öka dosen för att kontrollera ditt blodsocker.

Du ska fortsätta med den kost som rekommenderas av din läkare under behandling med detta läkemedel och se till så att ditt kolhydratintag är jämnt fördelat under dagen.

Detta läkemedel enbart orsakar troligen inte onormalt lågt blodsocker (hypoglykemi). När detta läkemedel tas tillsammans med en sulfonureid eller med insulin kan dock lågt blodsocker (hypoglykemi) förekomma. Din läkare kan då behöva sänka dosen av din sulfonureid eller ditt insulin.

Ibland kan du behöva göra ett behandlingsuppehåll under en kort tid. Kontakta din läkare för instruktioner om du:

- är i ett tillstånd som kan förknippas med uttorkning (har förlorat mycket vatten från kroppen) t ex är sjuk med kraftiga kräkningar, diarré eller feber, eller om du dricker mycket mindre än normalt
- ska genomgå en operation

- ska få en injektion av färgämne eller kontrastmedel som en del av en röntgenologisk undersökning.

Om du har tagit för stor mängd av Velmetia
Kontakta omedelbart läkare om du har tagit mer än den ordinerade dosen av detta läkemedel. Uppsök sjukhus om du har symtom på laktacidos, såsom att känna sig frusen eller inte må helt bra, kraftigt illamående eller kräkningar, magsmärta, oförklarad viktnedgång, muskelkramper eller snabb andning.

Om du har glömt att ta Velmetia
Om du har glömt att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg. Om du inte kommer ihåg det förrän det är dags för nästa dos, ta då inte den glömda dosen utan fortsätt enligt det vanliga doseringsschemat. Ta inte dubbla doser av detta läkemedel under en och samma dag.

Om du slutar att ta Velmetia
Fortsätt att ta detta läkemedel så länge din läkare ordinerar det, så att du kan ha fortsatt kontroll på ditt blodsocker. Du bör inte sluta att ta detta läkemedel utan att tala med läkare först. Om du slutar ta Velmetia kan ditt blodsocker komma att stiga igen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

SLUTA ta Velmetia och kontakta läkare omedelbart om du märker någon av följande allvarliga biverkningar:
- Svår och ihållande smärta i buken (magen) som kan stråla ut i ryggen, med eller utan illamående och kräkningar, eftersom dessa kan vara tecken på en inflammerad bukspottkörtel (pankreatit).

I mycket sällsynta fall (kan förekomma hos färre än 1 av 10 000 användare) har patienter som behandlats med metformin (en av de aktiva substanserna i Velmetia) upplevt ett allvarligt tillstånd som kallas laktacidos (en ansamling av laktat i blodet). Detta är mer vanligt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Om du upplever några av dessa symtom av laktacidos sluta att ta detta läkemedel och kontakta din läkare omedelbart:
- sjukdomskänsla (illamående) eller illamående (kräkningar), magsmärta (buksmärta), muskelkramper, oförklarad viktnedgång, snabb andning och om du känner dig frusen eller inte mår helt bra.

Om du får en allvarlig allergisk reaktion (ingen känd frekvens), såsom utslag, nässelfeber, blåsor på huden/fjällande hud och svullnad av ansikte, läppar, tunga och svalg som kan orsaka andnings- eller sväljsvårigheter, sluta ta detta läkemedel och kontakta din läkare omedelbart. Din läkare kan skriva ut ett läkemedel för att behandla din allergiska reaktion och ett annat läkemedel för din diabetes.

En del patienter som har behandlats med metformin och tilläggsbehandling med sitagliptin har upplevt följande biverkningar:
Vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 10 användare): lågt blodsocker, illamående, väderspänning, kräkningar
Mindre vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 100 användare): magsmärta, diarré, förstoppning, dåsighet

En del patienter har upplevt diarré, illamående, väderspänning, förstoppning, magsmärta eller kräkningar då de börjat med behandling med sitagliptin och metformin tillsammans (rapporterad frekvens: vanliga).

En del patienter har upplevt följande biverkningar när de tagit detta läkemedel i kombination med en sulfonureid såsom glimepirid:
Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare): lågt blodsocker
Vanliga: förstoppning

En del patienter har upplevt följande biverkningar när de tagit detta läkemedel i kombination med pioglitazon:
Vanliga: svullna händer och ben

En del patienter har upplevt följande biverkningar när de tagit detta läkemedel i kombination med insulin:
Mycket vanliga: lågt blodsocker
Mindre vanliga: muntorrhet, huvudvärk

En del patienter har upplevt följande biverkningar i kliniska studier när de tagit enbart sitagliptin (en av substanserna i Velmetia), eller vid uppföljning efter godkännandet, vid användning av Velmetia eller sitagliptin enbart eller i kombination med andra diabetesläkemedel:
Vanliga: lågt blodsocker, huvudvärk, övre luftvägsinfektion, täppt eller rinnande näsa och halsont, artros, smärta i armar eller ben
Mindre vanliga: yrsel, förstoppning, klåda
Ingen känd frekvens: njurbesvär (som ibland kräver dialys), kräkningar, ledvärk, muskelsmärta, ryggsmärta, interstitiell lungsjukdom

En del patienter har upplevt följande biverkningar när de tagit enbart metformin:
Mycket vanliga: illamående, kräkningar, diarré, magsmärta och aptitförlust. Dessa symtom kan uppkomma när du börjar ta metformin och försvinner vanligtvis.
Vanliga: metallsmak i munnen
Mycket sällsynta: minskade vitamin B_{12}-nivåer, hepatit (inflammation i levern), nässelutslag, hudrodnad (utslag) eller klåda.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i Appendix V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Velmetia ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterkartan efter EXP och kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30ºC.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är sitagliptin och metformin. Varje filmdragerad tablett (tablett) innehåller sitagliptinfosfatmonohydrat motsvarande 50 mg sitagliptin och 850 mg metforminhydroklorid.

- Övriga innehållsämnen är: I tablettkärnan: mikrokristallin cellulosa (E460), povidon K29/32 (E1201), natriumlaurylsulfat och natriumstearylfumarat. Tablettens filmdragering innehåller: poly(vinylalkohol), makrogol 3350, talk (E553b), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172) och svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kapselformad, rosa filmdragerad tablett märkt "515" på ena sidan.

Ogenomskinlig blisterförpackning (PVC/PE/PVDC och aluminium). Förpackningar om 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 filmdragerade tabletter, multipelförpackningar innehållande 196 (2 förpackningar med 98) och 168 (2 förpackningar med 84) filmdragerade tabletter och 50 x 1 filmdragerade tabletter i perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

Tillverkare
Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederländerna

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél: +32 (0)27766211
dpoc_belux@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
BERLIN-CHEMIE AG
Tel: +49 (0) 30 67070

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

Ελλάδα
MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Ferrer Internacional, S.A.
Tel: +34 93 600 37 00
medicaldep@ferrergrupo.com

France
Pierre Fabre Médicament
Tél: +33 (0) 1 49 10 80 00

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

Magyarország
Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: + 36 1 803 55 55
mailbox@egis.hu

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

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
POLPHARMA Biuro Handlowe Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 364 61 01

Portugal
LABORATÓRIO MEDINFAR,
Produtos, Farmacêuticos, SA
Tel: +351 800204661
medinfar@medinfar.pt

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 5204201
msd_slovenia@merck.com

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

Italia
Neopharmed Gentili S.r.l.
Tel: +39 02891321
regulatory@mediolanum-farma.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

Suomi/Finland
Orion Oyj
Puh./Tel: +358 10 4261

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

Bipacksedel: Information till patienten

Velmetia 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
sitagliptin/metforminhydroklorid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Velmetia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Velmetia
3. Hur du tar Velmetia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Velmetia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Velmetia är och vad det används för

Velmetia innehåller två aktiva substanser som kallas sitagliptin och metformin.
- sitagliptin tillhör en grupp av läkemedel som kallas DPP-4-hämmare (dipeptidylpeptidas-4-hämmare)
- metformin tillhör en grupp av läkemedel som kallas biguanider.

Båda dessa substanser hjälper till att reglera blodsockernivån hos vuxna patienter med en typ av diabetes som kallas typ 2-diabetes mellitus. Detta läkemedel hjälper till att öka nivåerna av insulin som produceras efter en måltid och minskar mängden socker som bildas i kroppen.

Tillsammans med kost och motion, används detta läkemedel som hjälp att sänka ditt blodsocker. Detta läkemedel kan tas ensamt eller tillsammans med vissa andra läkemedel som används vid diabetes (insulin, sulfonureider eller glitazoner).

Vad är typ 2-diabetes?
Typ 2-diabetes är ett tillstånd som innebär att din kropp inte bildar tillräcklig mängd insulin och att det insulin som kroppen bildar inte verkar så bra som det borde. Din kropp kan också producera för mycket socker. När detta sker ansamlas socker (glukos) i blodet. Detta kan leda till allvarliga medicinska problem som hjärtsjukdom, njursjukdom, blindhet och amputation.

2. Vad du behöver veta innan du tar Velmetia

Ta inte Velmetia
- om du är allergisk mot sitagliptin, metformin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har diabetesketoacidos (en komplikation vid diabetes med snabb viktnedgång, illamående eller kräkningar) eller har haft diabeteskoma
- om du har njurbesvär
- om du har en svår infektion eller om du är uttorkad

- om du ska genomgå kontraströnten med injektion av ett färgämne. Du kommer att behöva göra ett behandlingsuppehåll med Velmetia under 2 eller fler dagar efter ingreppet enligt läkarens instruktion, beroende på hur dina njurar fungerar.
- om du nyligen har genomgått en hjärtinfarkt eller har allvarliga problem med blodcirkulationen eller svårigheter att andas
- om du har leverbesvär
- om du dricker för mycket alkohol (antingen du gör det varje dag eller endast periodvis)
- om du ammar.

Ta inte Velmetia om något av ovanstående gäller dig och tala med läkare om andra sätt att hantera din diabetes. Om du är osäker kontakta din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Velmetia.

Varningar och försiktighet
Fall av inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) har rapporterats hos patienter som får Velmetia (se avsnitt 4).

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du börjar ta Velmetia:
- om du har eller har haft en sjukdom i bukspottkörteln (t ex pankreatit)
- om du har eller har haft gallsten, alkoholberoende eller mycket höga nivåer av triglycerider (en typ av fett) i blodet. Dessa medicinska tillstånd kan öka risken att få pankreatit (se avsnitt 4).
- om du har typ 1-diabetes. Detta kallas också insulinberoende diabetes.
- om du har diabetisk ketoacidos (en komplikation vid diabetes med högt blodsocker, snabb viktminskning, illamående eller kräkningar)
- om du upplever något av följande symtom: du känner dig frusen eller inte mår helt bra, kraftigt illamående eller kräkningar, magsmärta, oförklarad viktnedgång, muskelkramper eller snabb andning. Metforminhydroklorid, en av substanserna i Velmetia, kan orsaka en sällsynt men allvarlig biverkning som kallas laktacidos (en ansamling av laktat i blodet) vilken kan orsaka dödsfall. Laktacidos är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus. Om du upplever några av dessa symtom av laktacidos sluta omedelbart att ta Velmetia och rådfråga din läkare omedelbart (se avsnitt 4).
- om du har eller har haft en allergisk reaktion mot sitagliptin, metformin eller Velmetia (se avsnitt 4)
- om du även tar en sulfonureid eller insulin, läkemedel mot diabetes, tillsammans med Velmetia eftersom du då kan uppleva låga blodsockernivåer (hypoglykemi). Din läkare kan minska dosen av din sulfonureid eller ditt insulin.
- om du ska genomgå en operation under narkos (spinal- eller epidural). Behandlingsuppehåll med Velmetia kan behöva göras under några dagar före och några dagar efter ingreppet.

Om du är osäker om något av ovanstående gäller dig, kontakta din läkare eller apotekspersonal innan du tar Velmetia.

Under behandling med Velmetia kommer din läkare att kontrollera din njurfunktion minst en gång om året och oftare om du är äldre eller om din njurfunktion är på gränsen till nedsatt eller löper risk att försämras.

Barn och ungdomar
Barn och ungdomar under 18 år bör inte använda detta läkemedel. Det är inte känt om detta läkemedel är säkert och effektivt när det används av barn och ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Velmetia
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Särskilt viktigt är detta om du tar något av följande:
- läkemedel (som tas via munnen, inhalation eller injektion) som används vid behandling av inflammation som astma och artrit (glukokortikoider)
- läkemedel som används vid behandling av högt blodtryck (ACE-hämmare)
- vattendrivande läkemedel (diuretika)
- läkemedel som används vid behandling av andningsproblem (beta-2-agonister)
- joderat kontrastmedel eller läkemedel som innehåller alkohol
- vissa läkemedel som används vid behandling av magproblem, såsom cimetidin
- digoxin (för behandling av oregelbunden hjärtrytm och andra hjärtproblem). Nivån av digoxin i blodet kan behöva kontrolleras om det tas tillsammans med Velmetia.

Velmetia med alkohol
Undvik alkohol när du tar Velmetia eftersom alkohol kan öka risken för laktacidos (se avsnitt 4).

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Du bör inte ta detta läkemedel under graviditet eller om du ammar. Se avsnitt 2, **Ta inte Velmetia**.

Körförmåga och användning av maskiner
Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och sömnighet har dock rapporterats vid användning av sitagliptin, vilket kan påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

Samtidig användning av detta läkemedel tillsammans med läkemedel som kallas sulfonureider eller med insulin kan orsaka hypoglykemi, vilket kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du tar Velmetia

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Ta en tablett:
  - två gånger dagligen via munnen
  - i samband med måltid. Detta minskar risken för magbesvär.

- Din läkare kan behöva öka dosen för att kontrollera ditt blodsocker.

Du ska fortsätta med den kost som rekommenderas av din läkare under behandling med detta läkemedel och se till så att ditt kolhydratintag är jämnt fördelat under dagen.

Detta läkemedel enbart orsakar troligen inte onormalt lågt blodsocker (hypoglykemi). När detta läkemedel tas tillsammans med en sulfonureid eller med insulin kan dock lågt blodsocker (hypoglykemi) förekomma. Din läkare kan då behöva sänka dosen av din sulfonureid eller ditt insulin.

Ibland kan du behöva göra ett behandlingsuppehåll under en kort tid. Kontakta din läkare för instruktioner om du:

- är i ett tillstånd som kan förknippas med uttorkning (har förlorat mycket vatten från kroppen) t ex är sjuk med kraftiga kräkningar, diarré eller feber, eller om du dricker mycket mindre än normalt
- ska genomgå en operation

- ska få en injektion av färgämne eller kontrastmedel som en del av en röntgenologisk undersökning.

Om du har tagit för stor mängd av Velmetia
Kontakta omedelbart läkare om du har tagit mer än den ordinerade dosen av detta läkemedel. Uppsök sjukhus om du har symtom på laktacidos, såsom att känna sig frusen eller inte må helt bra, kraftigt illamående eller kräkningar, magsmärta, oförklarad viktnedgång, muskelkramper eller snabb andning.

Om du har glömt att ta Velmetia
Om du har glömt att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg. Om du inte kommer ihåg det förrän det är dags för nästa dos, ta då inte den glömda dosen utan fortsätt enligt det vanliga doseringsschemat. Ta inte dubbla doser av detta läkemedel under en och samma dag.

Om du slutar att ta Velmetia
Fortsätt att ta detta läkemedel så länge din läkare ordinerar det, så att du kan ha fortsatt kontroll på ditt blodsocker. Du bör inte sluta att ta detta läkemedel utan att tala med läkare först. Om du slutar ta Velmetia kan ditt blodsocker komma att stiga igen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

SLUTA ta Velmetia och kontakta läkare omedelbart om du märker någon av följande allvarliga biverkningar:
- Svår och ihållande smärta i buken (magen) som kan stråla ut i ryggen, med eller utan illamående och kräkningar, eftersom dessa kan vara tecken på en inflammerad bukspottkörtel (pankreatit).

I mycket sällsynta fall (kan förekomma hos färre än 1 av 10 000 användare) har patienter som behandlats med metformin (en av de aktiva substanserna i Velmetia) upplevt ett allvarligt tillstånd som kallas laktacidos (en ansamling av laktat i blodet). Detta är mer vanligt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Om du upplever några av dessa symtom av laktacidos sluta att ta detta läkemedel och kontakta din läkare omedelbart:
- sjukdomskänsla (illamående) eller illamående (kräkningar), magsmärta (buksmärta), muskelkramper, oförklarad viktnedgång, snabb andning och om du känner dig frusen eller inte mår helt bra.

Om du får en allvarlig allergisk reaktion (ingen känd frekvens), såsom utslag, nässelfeber, blåsor på huden/fjällande hud och svullnad av ansikte, läppar, tunga och svalg som kan orsaka andnings- eller sväljsvårigheter, sluta ta detta läkemedel och kontakta din läkare omedelbart. Din läkare kan skriva ut ett läkemedel för att behandla din allergiska reaktion och ett annat läkemedel för din diabetes

En del patienter som har behandlats med metformin och tilläggsbehandling med sitagliptin har upplevt följande biverkningar:
Vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 10 användare): lågt blodsocker, illamående, väderspänning, kräkningar
Mindre vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 100 användare): magsmärta, diarré, förstoppning, dåsighet

En del patienter har upplevt diarré, illamående, väderspänning, förstoppning, magsmärta eller kräkningar då de börjat med behandling med sitagliptin och metformin tillsammans (rapporterad frekvens: vanliga).

En del patienter har upplevt följande biverkningar när de tagit detta läkemedel i kombination med en sulfonureid såsom glimepirid:
Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare): lågt blodsocker
Vanliga: förstoppning

En del patienter har upplevt följande biverkningar när de tagit detta läkemedel i kombination med pioglitazon:
Vanliga: svullna händer och ben

En del patienter har upplevt följande biverkningar när de tagit detta läkemedel i kombination med insulin:
Mycket vanliga: lågt blodsocker
Mindre vanliga: muntorrhet, huvudvärk

En del patienter har upplevt följande biverkningar i kliniska studier när de tagit enbart sitagliptin (en av substanserna i Velmetia), eller vid uppföljning efter godkännandet, vid användning av Velmetia eller sitagliptin enbart eller i kombination med andra diabetesläkemedel:
Vanliga: lågt blodsocker, huvudvärk, övre luftvägsinfektion, täppt eller rinnande näsa och halsont, artros, smärta i armar eller ben
Mindre vanliga: yrsel, förstoppning, klåda
Ingen känd frekvens: njurbesvär (som ibland kräver dialys), kräkningar, ledvärk, muskelsmärta, ryggsmärta, interstitiell lungsjukdom

En del patienter har upplevt följande biverkningar när de tagit enbart metformin:
Mycket vanliga: illamående, kräkningar, diarré, magsmärta och aptitförlust. Dessa symtom kan uppkomma när du börjar ta metformin och försvinner vanligtvis.
Vanliga: metallsmak i munnen
Mycket sällsynta: minskade vitamin B_{12}-nivåer, hepatit (inflammation i levern), nässelutslag, hudrodnad (utslag) eller klåda.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i Appendix V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Velmetia ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterkartan efter EXP och kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30ºC.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är sitagliptin och metformin. Varje filmdragerad tablett (tablett) innehåller sitagliptinfosfatmonohydrat motsvarande 50 mg sitagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

- Övriga innehållsämnen är: I tablettkärnan: mikrokristallin cellulosa (E460), povidon K29/32 (E1201), natriumlaurylsulfat och natriumstearylfumarat. Tablettens filmdragering innehåller: poly(vinylalkohol), makrogol 3350, talk (E553b), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172) och svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kapselformad, röd filmdragerad tablett märkt "577" på ena sidan.

Ogenomskinlig blisterförpackning (PVC/PE/PVDC och aluminium). Förpackningar om 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 filmdragerade tabletter, multipelförpackningar innehållande 196 (2 förpackningar med 98) och 168 (2 förpackningar med 84) filmdragerade tabletter och 50 x 1 filmdragerade tabletter i perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

Tillverkare
Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederländerna

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél: +32 (0)27766211
dpoc_belux@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
BERLIN-CHEMIE AG
Tel: +49 (0) 30 67070

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

Ελλάδα
MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Ferrer Internacional, S.A.
Tel: +34 93 600 37 00
medicaldep@ferrergrupo.com

France
Pierre Fabre Médicament
Tél: +33 (0) 1 49 10 80 00

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

Magyarország
Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: + 36 1 803 55 55
mailbox@egis.hu

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

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
POLPHARMA Biuro Handlowe Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 364 61 01

Portugal
LABORATÓRIO MEDINFAR,
Produtos, Farmacêuticos, SA
Tel: +351 800204661
medinfar@medinfar.pt

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 5204201
msd_slovenia@merck.com

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

Italia
Neopharmed Gentili S.r.l.
Tel: +39 02891321
regulatory@mediolanum-farma.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

Suomi/Finland
Orion Oyj
Puh./Tel: +358 10 4261

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.