

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ristfor 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder sitagliptinphosphatmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Kapselformet, lyserød filmovertrukken tablet med "515" præget på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Til voksne patienter med type 2-diabetes mellitus:

Ristfor er indiceret som supplement til diæt og motion til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin alene eller hos de patienter, som allerede er i behandling med en kombination af sitagliptin og metformin.

Ristfor er indiceret som supplement til diæt og motion i kombination med et sulfonylurinstof (dvs. triple kombinationsbehandling) hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin og sulfonylurinstof.

Ristfor er indiceret som triple kombinationsbehandling sammen med en peroxisom proliferator-aktiveret receptor-gamma (PPAR γ)-agonist (dvs. et glitazon) som supplement til diæt og motion hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin og en PPAR γ -agonist.

Ristfor er også indiceret som tillægsbehandling til insulin (dvs. triple kombinationsbehandling) som supplement til diæt og motion til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter, når stabil dosering af insulin og metformin alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Doseringen af antihyperglykæmisk behandling med Ristfor bør individualiseres på basis af patientens aktuelle regime, effektivitet og tolerabilitet, uden at den maksimale anbefalede daglige dosis på 100 mg sitagliptin overskrides.

Voksne med normal nyrefunktion (GFR ≥ 90 ml/min)

Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på maksimal tolereret dosis af metformin-monoterapi

Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på metformin alene, bør den normale startdosis doseres som 50 mg sitagliptin to gange dagligt (100 mg i alt pr. dag) plus den dosis metformin, som allerede tages.

Til patienter, der skifter fra samtidig administration af sitagliptin og metformin

Til patienter, der skifter fra samtidig administration af sitagliptin og metformin, bør Ristfor initieres med den dosis af sitagliptin og metformin, som allerede tages.

Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på dual kombinationsbehandling med den maksimalt tolererede dosis af metformin og et sulfonylurinstof

Dosis bør doseres som sitagliptin 50 mg to gange dagligt (100 mg i alt pr. dag), og metformin bør gives i en dosis svarende til den, som allerede tages. Når Ristfor anvendes sammen med et sulfonylurinstof, kan en lavere dosis af sulfonylurinstoffet være nødvendig for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på dual kombinationsbehandling med den maksimalt tolererede dosis af metformin og en PPAR γ -agonist

Dosis bør doseres som sitagliptin 50 mg to gange dagligt (100 mg i alt pr. dag), og metformin bør gives i en dosis svarende til den, som allerede tages.

Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på dual kombinationsbehandling med insulin og den maksimalt tolererede dosis af metformin

Dosis bør doseres som sitagliptin 50 mg to gange dagligt (100 mg i alt pr. dag), og metformin bør gives i en dosis svarende til den, som allerede tages. Når Ristfor anvendes sammen med insulin, kan det være nødvendigt at nedsætte insulindosis for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Til de forskellige metformindoser findes Ristfor i styrker på 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid eller 1.000 mg metforminhydrochlorid.

Patienterne bør fortsætte med den anbefalede diæt med et hensigtsmæssigt indtag af kulhydrater i løbet af dagen.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate [GFR] ≥ 60 ml/min). GFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige præparater iværksættes og derefter mindst én gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige metformindosis skal helst fordeles på 2-3 doser. Faktorer, som kan øge risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), skal gennemgås, inden påbegyndelse af metforminbehandling overvejes hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Hvis der ikke findes en passende styrke af Ristfor, bør enkeltstofferne anvendes enkeltvist i stedet for fastdosis-kombinationen.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformin</u>	<u>Sitagliptin</u>
60-89	<i>Den maksimale daglige dosis er 3.000 mg. Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med tiltagende nedsættelse af nyrefunktionen.</i>	<i>Den maksimale daglige dosis er 100 mg.</i>
45-59	<i>Den maksimale daglige dosis er 2.000 mg. Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.</i>	<i>Den maksimale daglige dosis er 100 mg.</i>
30-44	<i>Den maksimale daglige dosis er 1.000 mg. Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.</i>	<i>Den maksimale daglige dosis er 50 mg.</i>
< 30	<i>Metformin er kontraindiceret.</i>	<i>Den maksimale daglige dosis er 25 mg.</i>

Nedsat leverfunktion

Ristfor må ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ældre

Da metformin og sitagliptin udskilles via nyrerne, bør Ristfor anvendes med forsigtighed efterhånden som alderen stiger. Monitorering af nyrefunktionen er nødvendig for at forhindre metforminassocieret laktacidose, især hos ældre (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Ristfors sikkerhed og virkning hos børn og unge fra fødslen til <18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Ristfor bør gives to gange dagligt sammen med et måltid for at reducere de gastrointestinale bivirkninger, som metformin er forbundet med.

4.3 Kontraindikationer

Ristfor er kontraindiceret hos patienter med:

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4 og 4.8).
- Enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktacidose, diabetisk ketoacidose).
- Diabetisk prækoma.
- Svær nyreinsufficiens (GFR <30 ml/min) (se pkt. 4.4).
- Akutte tilstande med risiko for ændring af nyrefunktionen såsom:
 - Dehydrering
 - Svær infektion
 - Shock
 - Intravaskulær administration af iodholdige kontraststoffer (se pkt. 4.4)
- Akut eller kronisk sygdom, som kan medføre vævshypoxi såsom:
 - Hjerte- eller respirationssvigt
 - Nyligt myokardieinfarkt
 - Shock
- Leverinsufficiens.
- Akut alkoholforgiftning, alkoholisme.
- Amning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Ristfor bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes og må ikke anvendes til behandling af diabetisk ketoacidose.

Akut pankreatitis

Brug af DPP-4-hæmmere er sat i forbindelse med en risiko for udvikling af akut pankreatitis. Patienterne bør informeres om det karakteristiske symptom for akut pankreatitis: vedvarende svære mavesmerter. Resolution af pankreatitis er set efter seponering af sitagliptin (med eller uden understøttende behandling), men der er indberettet meget sjældne tilfælde af nekrotiserende eller hæmoragisk pankreatitis og/eller død. Hvis der er mistanke om pankreatitis, bør Ristfor og andre potentielt suspekte lægemidler seponeres, og hvis mistanken om akut pankreatitis bekræftes, må behandlingen med Ristfor ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med pankreatitis i anamnesen.

Laktacidose

Laktacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktacidose.

Patienterne skal informeres om, at i tilfælde af dehydrering (alvorlig opkastning, diarré, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal metforminbehandlingen afbrydes midlertidigt, og at det anbefales, at de kontakter en læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID'er), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose omfatter stort alkoholforbrug, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.4).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage metformin og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktacidose. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet (< 7,35), forhøjet laktatniveau i blodet (> 5 mmol/l) samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

Nyrefunktionen

GFR skal bestemmes inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter (se pkt. 4.2). Ristfor er kontraindiceret hos patienter med GFR < 30 ml/min, og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

Hypoglykæmi

Patienter, der får Ristfor sammen med et sulfonylurinstof eller sammen med insulin, har øget risiko for at få hypoglykæmi. Derfor kan det være nødvendigt at reducere dosis af sulfonylurinstof eller insulin.

Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring er der blevet rapporteret om alvorlige overfølsomhedsreaktioner hos patienter, der er blevet behandlet med sitagliptin. Disse reaktioner omfatter anafylaksi, angioødem og eksfoliative hudsygdomme, herunder Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaktioner startede inden for de første 3 måneder efter initiering af behandling med sitagliptin, hvor enkelte rapporter forekom efter første dosis. Hvis der er mistanke om en overfølsomhedsreaktion, bør Ristfor seponeres, andre mulige årsager til hændelsen vurderes, og alternativ diabetesbehandling igangsættes (se pkt. 4.8).

Bulløs pemfigoid

Efter markedsføring er der rapporteret om bulløs pemfigoid hos patienter, der tog DPP-4-hæmmere inklusive sitagliptin. Hvis der er mistanke om bulløs pemfigoid, skal Ristfor seponeres.

Kirurgi

Behandling med Ristfor skal afbrydes på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi og må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil.

Administration af iodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og en øget risiko for laktacidose. Behandling med Ristfor skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil (se pkt. 4.3 og 4.5).

Ændring i klinisk status hos patienter med tidligere velbehandlet type 2-diabetes

En patient med type 2-diabetes, der tidligere var velbehandlet på Ristfor, og som udvikler unormale laboratorieværdier eller klinisk sygdom (især vagt eller uklart defineret sygdom) bør vurderes hurtigt med henblik på tegn på ketoacidose eller laktacidose. Vurderingen bør inkludere måling af serumelektrolytter og ketoner, blodglucose og hvis indiceret, blod-pH, laktat, pyruvat og metforminkoncentration. Hvis acidose i en eller anden form forekommer, skal behandlingen stoppes omgående, og andre hensigtsmæssige og korrigerende handlinger initieres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig administration af multiple doser af sitagliptin (50 mg to gange dagligt) og metformin (1.000 mg to gange dagligt) ændrede ikke hverken sitagliptins eller metformins farmakokinetik betydeligt hos patienter med type 2-diabetes.

Der er ikke udført farmakokinetiske interaktionsundersøgelser med Ristfor, men sådanne undersøgelser er udført med de enkelte aktive stoffer, sitagliptin og metformin.

Samtidig brug frarådes

Alkohol

Alkoholintoksikation er forbundet med en øget risiko for laktacidose, især i tilfælde af faste, fejlernæring eller leverinsufficiens.

Iodholdige kontrastmidler

Behandlingen med Ristfor skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og først genoptages mindst 48 timer herefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil (se pkt. 4.3 og 4.4).

Kombinationsbehandlinger, der kræver forholdsregler før anvendelse

Visse lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktacidose, f.eks. NSAID'er, herunder selektive cyklooxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Ved initiering eller brug af sådanne præparater i kombination med metformin skal nyrefunktionen monitoreres tæt.

Samtidig anvendelse af lægemidler, der påvirker det fælles tubulære transportsystem involveret i den renale elimination af metformin (f.eks. organisk kationtransportør-2 [OCT2] / multidrug og toksin ekstrusion [MATE]-hæmmere såsom ranolazin, vandetanib, dolutegravir og cimetidin), kan øge den systemiske eksponering for metformin og kan øge risikoen for laktacidose. Overvej fordele og risici ved samtidig anvendelse. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol, dosisjustering inden for det

anbefalede dosisområde samt ændring af diabetesbehandlingen skal overvejes, når sådanne lægemidler administreres samtidigt.

Glukokortikoider (givet systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har en selvstændig hyperglykæmisk virkning. Patienten bør informeres herom, og monitorering af blodglucose bør udføres hyppigere især ved start af behandling med sådanne lægemidler. Hvis det er nødvendigt, bør doseringen af det antihyperglykæmiske lægemiddel justeres under behandling med det andet lægemiddel og ved seponering af dette.

ACE-hæmmere sænker blodglucoseniveauet. Hvis det er nødvendigt, bør doseringen af det antihyperglykæmiske lægemiddel justeres under behandling med det andet lægemiddel og ved seponering af dette.

Andre lægemidlers indvirkning på sitagliptin

In vitro og kliniske data, som er beskrevet nedenfor, tyder på, at risikoen for interaktioner af klinisk betydning mellem lægemidler, der administreres samtidigt, er lav.

In vitro-undersøgelser tyder på, at CYP3A4 primært er ansvarlig for sitagliptins begrænsede metabolisme, og at CYP2C8 medvirker hertil. Hos patienter med normal nyrefunktion spiller metabolisme, inklusive metabolismen via CYP3A4, kun en lille rolle i sitagliptin-clearance. Metabolisme kan derimod spille en mere betydningsfuld rolle ved eliminationen af sitagliptin ved svær nyreinsufficiens eller nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Derfor kan potente CYP3A4-hæmmere (dvs. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycin) muligvis ændre sitagliptins farmakokinetik hos patienter med svær nyreinsufficiens eller ESRD. Virkningen af potente CYP3A4-hæmmere hos patienter med nyreinsufficiens er ikke vurderet i en klinisk undersøgelse.

In vitro-transportundersøgelser har vist, at sitagliptin er et substrat for p-glykoprotein og organisk aniontransporter-3 (OAT3). OAT3-medieret transport af sitagliptin hæmmes *in vitro* af probenecid, selvom risikoen for klinisk relevante interaktioner anses for at være lav. Samtidig administration af OAT3-hæmmere er ikke vurderet *in vivo*.

Ciclosporin: Der er udført en undersøgelse til vurdering af ciclosporins (en potent hæmmer af p-glykoprotein) effekt på sitagliptins farmakokinetik. Samtidig administration af en enkelt oral 100 mg dosis sitagliptin og en enkelt oral 600 mg-dosis ciclosporin øgede sitagliptins AUC og C_{max} med henholdsvis ca. 29% og 68%. Disse ændringer i sitagliptins farmakokinetik blev ikke vurderet til at have klinisk relevans. Sitagliptins renale clearance ændredes ikke betydeligt. Der forventes derfor ingen betydelige interaktioner med andre p-glykoproteinhæmmere.

Sitagliptins indvirkning på andre lægemidler

Digoxin: Sitagliptin havde en lille effekt på digoxinkoncentrationen i plasma. Efter administration af 0,25 mg digoxin samtidig med 100 mg sitagliptin dagligt i 10 dage øgedes plasma AUC for digoxin gennemsnitligt med 11% og plasma C_{max} med gennemsnitligt 18%. Der anbefales ingen dosisjustering af digoxin. Patienter, der har risiko for digoxinforgiftning, bør dog monitoreres for dette, når sitagliptin og digoxin administreres samtidigt.

In vitro-data tyder på, at sitagliptin hverken hæmmer eller inducerer CYP450-isoenzymer. I kliniske undersøgelser ændrede sitagliptin ikke farmakokinetikken for metformin, glyburid, simvastatin, rosigitazon, warfarin eller orale kontrceptiva betydeligt. Dette giver *in vivo* evidens for lav tilbøjelighed til at forårsage interaktion med substrater for CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og organisk kationtransportør (OCT). Sitagliptin kan være en svag hæmmer af p-glykoprotein *in vivo*.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelig dokumentation fra anvendelse af sitagliptin til gravide. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3).

En begrænset mængde data antyder, at anvendelse af metformin til gravide kvinder ikke er forbundet med øget risiko for medfødte misdannelser. Dyreforsøg med metformin viser ikke skadelige virkninger for graviditet, embryoets eller fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Ristfor bør ikke anvendes under graviditet. Hvis en patient ønsker at blive gravid eller bliver gravid, bør behandlingen seponeres, og patienten bør skifte til insulinbehandling så snart som muligt.

Amning

Der er ikke udført undersøgelser på diegivende dyr med de kombinerede aktive stoffer i dette lægemiddel. I undersøgelser med de individuelle aktive stoffer udskilles både sitagliptin og metformin i mælken hos diegivende rotter. Metformin udskilles i små mængder i human mælk. Det vides ikke, om sitagliptin udskilles i modermælk hos mennesker. Ristfor må derfor ikke anvendes til kvinder, der ammer (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Data fra dyrestudier viser ingen virkning af med sitagliptinbehandling på fertiliteten hos hanner og hunner. Der findes ikke humane data.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ristfor påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved bilkørsel og betjening af maskiner bør der dog tages hensyn til, at svimmelhed og søvnighed er rapporteret med sitagliptin.

Desuden bør patienter advares om risikoen for hypoglykæmi, når Ristfor anvendes sammen med sulfonylurinstof eller sammen med insulin.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Der er ikke udført behandlingsmæssige kliniske undersøgelser med Ristfor-tabletter, men Ristfors bioækvivalens er blevet påvist, når det gives sammen med sitagliptin og metformin (se pkt. 5.2). Alvorlige bivirkninger herunder pankreatitis og overfølsomhedsreaktioner er rapporteret. Der er blevet rapporteret om hypoglykæmi i kombination med sulfonylurinstof (13,8%) og insulin (10,9%).

Sitagliptin og metformin

Bivirkningstabel

Bivirkningerne ses nedenfor som MedDRA termer inddelt i systemorganklasse og absolut frekvens (Tabel 1).

Frekvenserne defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkningsfrekvens identificeret i placebokontrollerede kliniske undersøgelser med sitagliptin og metformin-monoterapi og efter markedsføring

Bivirkning	Bivirkningsfrekvens
Blod og lymfesystem	
Trombocytopeni	Sjældent

Bivirkning	Bivirkningsfrekvens
Immunsystemet	
Overfølsomhedsreaktioner herunder anafylaktiske reaktioner ^{*,†}	Frekvens ikke kendt
Metabolisme og ernæring	
Hypoglykæmi [†]	Almindelig
Nervesystemet	
Døsighed	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	
Interstitiel lungesygdom [*]	Frekvens ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	
Diarré	Ikke almindelig
Kvalme	Almindelig
Flatulens	Almindelig
Obstipation	Ikke almindelig
Øvre abdominalsmerter	Ikke almindelig
Opkastning	Almindelig
Akut pankreatitis ^{*,†,‡}	Frekvens ikke kendt
Letal og ikke-letal hæmoragisk og nekrotiserende pankreatitis ^{*,†}	Frekvens ikke kendt
Hud og subkutane væv	
Pruritus [*]	Ikke almindelig
Angioødem ^{*,†}	Frekvens ikke kendt
Udslæt ^{*,†}	Frekvens ikke kendt
Urticaria ^{*,†}	Frekvens ikke kendt
Kutan vaskulitis ^{*,†}	Frekvens ikke kendt
Eksfoliative hudsygdomme herunder Stevens-Johnsons syndrom ^{*,†}	Frekvens ikke kendt
Bulløs pemfigoid [*]	Frekvens ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Artralgi [*]	Frekvens ikke kendt
Myalgi [*]	Frekvens ikke kendt
Ekstremitetssmerter [*]	Frekvens ikke kendt
Rygsmerte [*]	Frekvens ikke kendt
Artropati [*]	Frekvens ikke kendt
Nyrer og urinveje	
Nedsat nyrefunktion [*]	Frekvens ikke kendt
Akut nyresvigt [*]	Frekvens ikke kendt

^{*}Bivirkninger identificeret ved bivirkningsovervågning efter markedsføring.

[†]Se pkt. 4.4.

[‡]Se det kardiovaskulære sikkerhedsstudie TECOS nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nogle bivirkninger blev observeret hyppigere i undersøgelser med sitagliptin i kombination med metformin og andre antidiabetika end i undersøgelser med sitagliptin og metformin-monoterapi. Disse omfattede hypoglykæmi (frekvens: meget almindelig med sulfonylurinstoffer eller insulin),

obstipation (almindelig med sulfonylurinstoffer), perifert ødem (almindelig med pioglitazon) og hovedpine og mundtørhed (ikke almindelig med insulin).

Sitagliptin

I monoterapiundersøgelser af sitagliptin 100 mg en gang dagligt alene sammenlignet med placebo er der rapporteret om følgende bivirkninger: Hovedpine, hypoglykæmi, obstipation og svimmelhed.

De bivirkninger, som forekom hos mindst 5% af disse patienter, og som blev rapporteret uanset kausal sammenhæng, inkluderede infektion i øvre luftveje og nasopharyngitis. Desuden er osteoarthritis og ekstremitetssmerter rapporteret med frekvensen ikke almindelig (>0,5% højere hos de brugere, der fik sitagliptin, end i kontrolgruppen).

Metformin

Symptomer fra mave-tarm-kanalen blev rapporteret med frekvensen meget almindelig i kliniske undersøgelser og ved brug af metformin efter markedsføring. Symptomer fra mave-tarm-kanalen som kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter og appetitløshed forekommer hyppigst i forbindelse med initiering af behandlingen og forsvinder spontant i de fleste tilfælde. Yderligere bivirkninger, der er associeret med metformin, omfatter metallisk smag i munden (almindelig); laktacidose, leverinsufficiens, hepatitis, urticaria, erythema og pruritus (meget sjælden). Langvarig behandling med metformin er blevet associeret med nedsat absorption af B₁₂-vitamin, som meget sjældent medfører klinisk signifikant B₁₂-vitaminmangel (f.eks. megaloblastær anæmi). Frekvenserne er baseret på information fra produktresuméer for metformin, der er tilgængelige i EU.

Kardiovaskulært sikkerhedsstudie TECOS

TECOS-studiet (*The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) inkluderede 7.332 patienter, som blev behandlet med sitagliptin 100 mg dagligt (eller 50 mg dagligt, hvis eGFR ved *baseline* var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m²), og 7.339 patienter, som fik placebo, i *intention to treat*-populationen. Begge behandlinger blev givet som supplement til standardbehandling målrettet de regionale standarder for HbA_{1c} og kardiovaskulære risikofaktorer. Den samlede incidens af alvorlige bivirkninger hos patienter i sitagliptin-armen var den samme som hos patienter i placebo-armen.

I *intention to treat*-populationen var incidensen af svær hypoglykæmi blandt patienter, som fik insulin og/eller et sulfonylurinstof ved *baseline*, 2,7% hos patienter i sitagliptin-armen og 2,5% hos patienter i placebo-armen. Blandt patienter, som ikke fik insulin og/eller et sulfonylurinstof ved *baseline*, var incidensen af svær hypoglykæmi 1,0% i sitagliptin-armen og 0,7% i placebo-armen. Incidensen af bekræftede tilfælde af pankreatitis var 0,3% i sitagliptin-armen og 0,2% i placebo-armen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V*](#).

4.9 Overdosering

I kontrollerede kliniske studier med raske personer blev enkeltdoser på op til 800 mg sitagliptin administreret. Minimale forlængelser af QTc-intervallet blev observeret i et studie med en 800 mg dosis sitagliptin, men blev ikke anset for at være klinisk relevante. Der er ingen erfaring med doser over 800 mg i kliniske studier. I Fase-I flerdosisstudier blev der ikke observeret dosisrelaterede kliniske bivirkninger med sitagliptin ved doser op til 600 mg/dag i perioder op til 10 dage og 400 mg/dag i perioder op til 28 dage.

En stor overdosis metformin (eller samtidigt forekommende risiko for laktacidose) kan føre til laktacidose, som kræver akut lægehjælp og behandling på hospital. Den mest effektive måde at fjerne laktat og metformin på er ved hæmodialyse.

I kliniske studier blev ca. 13,5% af dosis fjernet i løbet af en hæmodialysesession på 3-4 timer. Forlænget hæmodialyse kan overvejes, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt. Det vides ikke, om sitagliptin er dialyserbart ved peritonealdialyse.

I tilfælde af overdosering er det hensigtsmæssigt at benytte de sædvanlige understøttende forholdsregler, f.eks. fjerne uabsorberet materiale fra mave- og tarmkanalen, sørge for klinisk monitorering (inklusive elektrokardiogram) og igangsætte understøttende behandling om nødvendigt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, kombinationer af orale blodglucosesænkende idler, ATC-kode: A10BD07

Ristfor er en kombination af to antihyperglykæmiske lægemidler med komplementære virkningsmekanismer til forbedring af glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes: Sitagliptinphosphat, en dipeptidylpeptidase-4-hæmmer (DPP-4), og metforminhydrochlorid, der tilhører biguanidklassen.

Sitagliptin

Virkningsmekanisme

Sitagliptinphosphat er en oralt aktiv, potent og højsektiv hæmmer af DPP-4-enzymet til behandling af type 2-diabetes. DPP-4-hæmmerne er en klasse af præparater, der virker som inkretinhancers. Ved at hæmme DPP-4-enzymet øger sitagliptin niveauerne for de to kendte aktive inkretinhormoner, glucagonlignende peptid 1 (GLP-1) og glucoseafhængigt insulinotrop polypeptid (GIP). Inkretinerne er en del af et endogent system, som er involveret i den fysiologiske regulering af glucosehomøostase. Når blodglucosekoncentrationen er normal eller forhøjet, bevirker GLP-1 og GIP en øget insulinsyntese og frigørelse af insulin fra de pankreatiske betaceller. Desuden sænker GLP-1 glucagonsekretionen fra pankreatiske alfaceller, som fører til reduceret hepatiske glucoseproduktion. Når blodglucosekoncentrationen er lav, ses der ikke en stimulering af insulinfrigørelse og hæmning af glucagonsekretionen. Sitagliptin er en potent og høj-sektiv hæmmer af enzymet DPP-4 og hæmmer ikke de nært beslægtede enzymer DPP-8 eller DPP-9 ved terapeutiske koncentrationer. Sitagliptin adskiller sig i kemisk struktur og farmakologisk virkning fra GLP-1-analoger, insulin, sulfonylurinstoffer eller meglitinider, biguanider, peroxisom-proliferatoraktiverede receptorgammaagonister (PPAR γ), alfa-glucosidasehæmmere og amylinanaloger.

I en to-dages undersøgelse med raske forsøgspersoner øgede sitagliptin alene den aktive GLP-1-koncentration, hvorimod metformin alene øgede den aktive og totale GLP-1-koncentration i tilsvarende grad. Samtidig administration af sitagliptin og metformin havde en additiv effekt på den aktive GLP-1-koncentration. Sitagliptin, men ikke metformin, øgede den aktive GIP-koncentration.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sitagliptin forbedrede totalt set den glykæmiske kontrol, når det blev givet som monoterapi eller som kombinationsbehandling.

I kliniske undersøgelser forbedrede sitagliptin som monoterapi den glykæmiske kontrol ved signifikant reduktion af hæmoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) samt faste- og postprandial glucose. Reduktionen i faste-plasmagluose (FPG) blev observeret efter 3 uger, det første tidspunkt hvor FPG blev målt. Incidensen af hypoglykæmi hos patienter, der blev behandlet med sitagliptin, var den samme som for placebo. Kropsvægten steg ikke i forhold til *baseline* ved behandling med sitagliptin. Forbedring af surrogatmarkører for betacellefunktionen, inklusive HOMA- β (homøostatisk modelvurdering af β -cellefunktionen), proinsulin/insulin-ratio samt resultater fra en *frequently sampled meal tolerance test* blev observeret.

Undersøgelser af sitagliptin i kombination med metformin

I en 24-ugers placebokontrolleret klinisk undersøgelse til vurdering af effekt og sikkerhed ved sitagliptin 100 mg en gang dagligt som supplement til metformin gav sitagliptin signifikant forbedring af glykæmiske parametre sammenlignet med placebo. Ændring i kropsvægt i forhold til *baseline* var den samme for patienter, der blev behandlet med sitagliptin i forhold til placebo. I denne undersøgelse var incidensen af hypoglykæmi den samme, som blev rapporteret for patienter, der var blevet behandlet med sitagliptin eller placebo.

I en 24-ugers placebokontrolleret faktoriel undersøgelse af initialbehandling gav sitagliptin 50 mg to gange dagligt i kombination med metformin (500 mg eller 1.000 mg to gange dagligt) en signifikant forbedring af glykæmiske parametre sammenlignet med begge former for monoterapi. Reduktionen i kropsvægt ved en kombination af sitagliptin og metformin var den samme som den, der blev observeret med metformin alene eller placebo. Der var ingen ændring i forhold til *baseline* for patienter, der fik sitagliptin alene. Incidensen af hypoglykæmi var den samme på tværs af behandlingsgrupperne.

Undersøgelse af sitagliptin i kombination med metformin og et sulfonylurinstof

En 24-ugers placebokontrolleret undersøgelse blev designet til at vurdere effekt og sikkerhed af sitagliptin (100 mg en gang dagligt) som supplement til glimepirid (alene eller i kombination med metformin). Sitagliptin som supplement til glimepirid og metformin gav signifikante forbedringer af glykæmiske parametre. Patienter, der blev behandlet med sitagliptin, havde en moderat vægtøgning (+1,1 kg) sammenlignet med de patienter, der fik placebo.

Undersøgelse af sitagliptin i kombination med metformin og en PPAR γ -agonist

Et 26-ugers placebokontrolleret studie blev designet til at evaluere sitagliptins effekt og sikkerhed (100 mg en gang dagligt) som supplement til kombinationen pioglitazon plus metformin. Sitagliptin som supplement til pioglitazon og metformin forbedrede de glykæmiske parametre signifikant. Ændring i kropsvægt i forhold til *baseline* var den samme hos patienter, der blev behandlet med sitagliptin og hos patienter, der fik placebo. Incidensen af hypoglykæmi var også den samme hos sitagliptinbehandlede og placebo-behandlede patienter.

Undersøgelse af sitagliptin i kombination med metformin og insulin

En 24-ugers placebokontrolleret undersøgelse blev designet til at evaluere effekt og sikkerhed af sitagliptin (100 mg en gang dagligt) som supplement til insulin (ved stabil dosis i mindst 10 uger) med eller uden metformin (mindst 1500 mg). Hos patienter, der tog forblandet insulin, var den gennemsnitlige daglige dosis 70,9 E/dag. Hos patienter, der tog ikke-forblandet insulin (middellangtidsvirkende/langtidsvirkende), var den gennemsnitlige daglige dosis 44,3 E/dag. Data fra 73% af de patienter, som tog metformin, fremgår af tabel 2. Tillæg af sitagliptin til insulin gav signifikante forbedringer i de glykæmiske parametre. Med hensyn til kropsvægt var der ingen ændring af betydning i forhold til *baseline* i nogen af grupperne.

Tabel 2: HbA_{1c} resultater i placebokontrollerede undersøgelser af kombinationsbehandling med sitagliptin og metformin*

Undersøgelse	Gennemsnitlig <i>baseline</i> HbA _{1c} (%)	Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> HbA _{1c} (%)	Placebokorrigeret gennemsnitlig ændring i HbA _{1c} (%) (95% CI)
Sitagliptin 100 mg en gang dagligt som supplement til metforminbehandling (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{‡,†} (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gang dagligt som supplement til glimepirid + metforminbehandling (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{‡,†} (-1,1, -0,7)

Undersøgelse	Gennemsnitlig <i>baseline</i> HbA _{1c} (%)	Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> HbA _{1c} (%)	Placebokorrigeret gennemsnitlig ændring i HbA _{1c} (%) (95% CI)
Sitagliptin 100 mg en gang dagligt som supplement til igangværende behandling ^f med pioglitazon + metformin (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{‡,†} (-1,0; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gang dagligt som supplement til igangværende insulin- + metforminbehandling ^{ll} (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{‡,§} (-0,7; -0,4)
Initialbehandling (to gange dagligt) ^{ll} : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{‡,†} (-1,8; -1,3)
Initialbehandling (to gange dagligt) ^{ll} : Sitagliptin 50 mg + metformin 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{‡,†} (-2,3; -1,8)

* Population: alle behandlede patienter (analyse med henblik på behandling)

[†] Gennemsnit beregnet ved mindste kvadraters metode justeret for tidligere antihyperglykæmisk behandling og *baseline*-værdi.

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

^{ll} HbA_{1c} (%) i 24. uge

^f HbA_{1c} (%) i 26. uge

[§] Gennemsnit beregnet ved mindste kvadraters metode justeret for anvendelse af insulin ved besøg 1 (forblandet versus ikke-forblandet [middellangtidsvirkende eller langtidsvirkende]) og *baseline*-værdi.

I en 52-ugers undersøgelse af effekt og sikkerhed af tillægsbehandling med sitagliptin 100 mg en gang dagligt eller glipizid (et sulfonylurinstof) til patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol i metforminmonoterapi, var sitagliptin sammenlignelig med glipizid mht. reduktion af HbA_{1c} (-0,7% gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* i uge 52, med *baseline*-HbA_{1c} på ca. 7,5% i begge grupper). Den gennemsnitligt anvendte glipiziddosis i sammenligningsgruppen, var 10 mg dagligt, og ca. 40% af patienterne havde behov for en glipiziddosis på ≤5 mg/dag i hele undersøgelsesperioden. Imidlertid ophørte flere patienter i sitagliptingruppen end i glipizidgruppen med behandling på grund af manglende effekt. De patienter, der blev behandlet med sitagliptin, udviste et signifikant gennemsnitligt fald i kropsvægt i forhold til *baseline* sammenlignet med en signifikant vægtøgning hos patientgruppen, der fik glipizid (-1,5 versus +1,1 kg). I denne undersøgelse forbedredes proinsulin/insulinratioen, der er en markør for effektiviteten af insulinsyntese og -sekretion, med sitagliptin og forværredes med glipizidbehandling. Incidensen af hypoglykæmi i gruppen, som blev behandlet med sitagliptin, var signifikant lavere end i glipizidgruppen (4,9% versus 32,0%).

En 24-ugers placebokontrolleret undersøgelse med 660 patienter blev designet til at vurdere den insulinbesparende effekt og sikkerheden af sitagliptin (100 mg en gang dagligt) som supplement til insulin glargin med eller uden metformin (mindst 1.500 mg) under optrapning af insulinbehandling. Blandt de patienter, som tog metformin, var HbA_{1c} ved *baseline* 8,70%, og insulindosis ved *baseline* var 37 IE/dag. Patienterne blev instrueret i at titrere deres dosis af insulin glargin på basis af fasteglucose fra fingerprikmålinger. Blandt de patienter, som tog metformin, var stigningen i uge 24 i daglig insulindosis 19 IE/dag hos de patienter, der blev behandlet med sitagliptin, og 24 IE/dag hos de patienter, der blev behandlet med placebo. Reduktionen i HbA_{1c} for de patienter, der blev behandlet med sitagliptin, metformin og insulin, var -1,35% sammenlignet med -0,90% for de patienter, der blev behandlet med placebo, metformin og insulin, en forskel på -0,45% [95% konfidensinterval: -0,62; -0,29]. Incidensen af hypoglykæmi var 24,9% for de patienter, der blev behandlet med sitagliptin, metformin og insulin, og 37,8% for de patienter, der blev behandlet med placebo, metformin og insulin. Forskellen skyldtes hovedsageligt en højere procentdel af patienter i placebogruppen, som oplevede 3 eller flere episoder med hypoglykæmi (9,1 versus 19,8%). Der var ingen forskel i incidensen af svær hypoglykæmi.

Metformin

Virkningsmekanisme

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmisk virkning, som sænker både basal og postprandial plasmagluose. Det stimulerer ikke insulinudskillelsen og medfører derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin virker via tre mekanismer:

- ved reduktion af hepatisk glucoseproduktion gennem hæmning af glukoneogenese og glycogenolyse
- i musklerne, ved let øgning af følsomheden over for insulin, ved forbedring af perifer glucoseoptagelse og ved udnyttelse af glucose.
- ved forsinkelse af intestinal glucoseabsorption.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved at indvirke på glykogensyntasen. Metformin øger transportkapaciteten for specifikke typer af membranglucosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4).

Klinisk virkning og sikkerhed

Hos mennesker har metformin, uafhængigt af dets indvirkning på hyperglykæmi, gunstig indvirkning på lipidmetabolismen. Dette er påvist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange eller langvarige kliniske undersøgelser: Metformin reducerer total kolesterol, LDL-kolesterol og triglyceridniveauerne.

Den prospektive, randomiserede undersøgelse (UKPDS) har fastslået den langvarige, gunstige effekt af intensiv blodglucosekontrol ved type 2-diabetes. Analyse af resultaterne for overvægtige patienter, der blev behandlet med metformin efter svigt af diæt alene, viste:

- signifikant reduktion af den absolutte risiko for diabetesrelaterede komplikationer i metformingruppen (29,8 hændelser/1.000 patientår) versus diæt alene (43,3 hændelser/1.000 patientår), $p=0,0023$, og versus den kombinerede sulfonylurinstof/insulinmonoterapigruppe (40,1 hændelser/1.000 patientår), $p=0,0034$.
- signifikant reduktion af den absolutte risiko for diabetesrelateret mortalitet: Metformin 7,5 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 12,7 hændelser/1.000 patientår, $p=0,017$.
- signifikant reduktion af den absolutte risiko for total mortalitet: Metformin 13,5 hændelser/1.000 patientår versus diæt alene 20,6 hændelser/1.000 patientår, ($p=0,011$), og versus den kombinerede sulfonylurinstof/insulinmonoterapigruppe 18,9 hændelser/1.000 patientår ($p=0,021$).
- signifikant reduktion af den absolutte risiko for myokardieinfarkt: Metformin 11 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1.000 patientår, ($p=0,01$).

TECOS var et randomiseret studie med 14.671 patienter i en *intention to treat*-population med $HbA_{1c} \geq 6,5$ til $8,0\%$ med påvist hjerte-kar-sygdom. Patienterne fik sitagliptin (7.332) 100 mg dagligt (eller 50 mg dagligt, hvis eGFR ved *baseline* var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m²) eller placebo (7.339) som supplement til standardbehandling målrettet de regionale standarder for HbA_{1c} og kardiovaskulære risikofaktorer. Patienter med eGFR < 30 ml/min/1,73 m² blev ikke inkluderet i studiet. Studiepopulationen bestod af 2.004 patienter ≥ 75 år og 3.324 patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

I løbet af studiet var den samlede estimerede gennemsnitlige forskel (standardafvigelse (SD)) i HbA_{1c} mellem sitagliptingruppen og placebogruppen $0,29\%$ (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

Det primære kardiovaskulære endepunkt var sammensat af første forekomst af kardiovaskulær død, ikke-letal myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse på grund af ustabil angina. Sekundære kardiovaskulære endepunkter bestod af første forekomst af kardiovaskulær død, ikke-letal myokardieinfarkt eller ikke-letal apopleksi samt første forekomst af de enkelte komponenter i det primære sammensatte endepunkt, død uanset årsag og hospitalsindlæggelse på grund af kongestivt hjertesvigt.

Med en median opfølgningstid på 3 år øgede sitagliptin som supplement til standardbehandling ikke risikoen for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (*major adverse cardiovascular events - MACE*) eller hospitalsindlæggelse på grund af hjertesvigt sammenlignet med standardbehandling uden sitagliptin hos patienter med type 2-diabetes (tabel 3).

Tabel 3: Hyppighed af sammensatte kardiovaskulære endepunkter og vigtige sekundære endepunkter

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	p-værdi [†]
	N (%)	Incidens-rate pr. 100 patientår *	N (%)	Incidens-rate pr. 100 patientår *		
Analyse i <i>Intention to treat</i>-populationen						
Antal patienter	7.332		7.339			
Primært sammensat endepunkt (Kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. ustabil angina)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Sekundært sammensat endepunkt (Kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Sekundære endepunkter						
Kardiovaskulær død	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Alle tilfælde af myokardieinfarkt (letale og ikke-letale)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Alle tilfælde af apopleksi (letale og ikke-letale)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalsindlæggelse pga. ustabil angina	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Død uanset årsag	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Incidensrate pr. 100 patientår er beregnet som $100 \times$ (samlet antal patienter med ≥ 1 hændelse i løbet af en egnet eksponeringsperiode pr. samlet antal patientår med opfølgning).

[†] Baseret på en Cox-model stratificeret ud fra region. For sammensatte endepunkter svarer p-værdierne til en test af noninferioritet, der tilstræber at vise, at *hazard ratio* er mindre end 1,3. For alle andre endepunkter svarer p-værdierne til en test af forskellene i *hazard ratio*.

[‡] Analysen af hospitalsindlæggelser pga. hjertesvigt blev justeret for hjertesvigt i anamnesen ved *baseline*.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Ristfor hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ristfor

En bioækvivalensundersøgelse med raske forsøgspersoner viste, at Ristfor (sitagliptin/metforminhydrochlorid) kombinationstabletter er bioækvivalente med samtidig administration af sitagliptinphosphat og metforminhydrochlorid som individuelle tabletter.

Følgende redegørelser viser de farmakokinetiske egenskaber ved de enkelte aktive substanser i Ristfor.

Sitagliptin

Absorption

Efter oral administration af en 100 mg dosis til raske forsøgspersoner absorberedes sitagliptin hurtigt. Peak-plasmakoncentrationer (median T_{max}) forekom 1-4 timer efter dosering, gennemsnitlig plasma-AUC for sitagliptin var $8,52 \mu\text{M}\cdot\text{hr}$, C_{max} var 950 nM. Sitagliptins absolutte biotilgængelighed er ca. 87%. Eftersom samtidig administration af et fedtrigt måltid sammen med sitagliptin ikke havde nogen effekt på farmakokinetikken, kan sitagliptin administreres med eller uden mad.

Sitagliptins plasma-AUC steg proportionalt med dosis. Dosisproportionaliteten blev ikke fastslået for C_{max} og C_{24t} (C_{max} steg mere end dosisproportionalt og C_{24t} steg mindre end dosisproportionalt).

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen ved *steady state* efter en enkelt intravenøs dosis på 100 mg sitagliptin til raske forsøgspersoner er ca. 198 l. Den fraktion af sitagliptin, som er reversibelt bundet til plasmaproteiner, er lav (38%).

Biotransformation

Sitagliptin metaboliseres i mindre grad og elimineres primært uændret i urinen. Ca. 79% af sitagliptin udskilles uændret i urinen.

Efter en [^{14}C] oral sitagliptin-dosis udskiltes ca. 16% af radioaktiviteten som sitagliptinmetabolitter. Seks metabolitter blev påvist på sporstofniveau og forventes ikke at bidrage til sitagliptins DPP-4-hæmmende aktivitet i plasma. *In vitro*-undersøgelser indikerede, at det enzym, der primært er ansvarligt for sitagliptins begrænsede metabolisme, er CYP3A4, med medvirken fra CYP2C8.

In vitro-data viste, at sitagliptin ikke er en hæmmer af CYP-isozymerne CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eller 2B6, og det inducerer ikke CYP3A4 og CYP1A2.

Elimination

Efter administration af en oral [^{14}C] sitagliptindosis til raske forsøgspersoner elimineredes ca. 100% af den administrerede radioaktivitet i fæces (13%) eller urin (87%) inden for en uge efter dosering. Den tilsyneladende terminale halveringstid ($t_{1/2}$) efter indgift af en 100 mg oral dosis sitagliptin var ca. 12,4 timer. Sitagliptin akkumuleres kun minimalt efter flere doser. Den renale clearance var ca. 350 ml/min.

Elimination af sitagliptin foregår primært via renal udskillelse og omfatter aktiv tubulær sekretion. Sitagliptin er et substrat for humant organisk aniontransporter-3 (hOAT-3), som kan være involveret i den renale elimination af sitagliptin. Den kliniske relevans af hOAT-3 i sitagliptin-transport er ikke fastslået. Sitagliptin er også et substrat for p-glykoprotein, som også kan være involveret i sitagliptins renale elimination. Ciclosporin, en p-glykoproteinhæmmer, reducerede dog ikke sitagliptins renale clearance. Sitagliptin er ikke et substrat for OCT2, OAT1 eller PEPT1/2 transportere. *In vitro* hæmmede sitagliptin ikke OAT3 ($IC_{50}=160 \mu\text{M}$) eller p-glykoprotein (op til $250 \mu\text{M}$) medieret transport ved terapeutisk relevante plasmakoncentrationer. I en klinisk undersøgelse havde sitagliptin en lille effekt på digoxinkoncentrationerne i plasma, hvilket tyder på, at sitagliptin kan være en svag hæmmer af p-glykoprotein.

Patientkarakteristika

Sitagliptins farmakokinetik var generelt den samme hos raske personer som hos patienter med type 2-diabetes.

Nyreinsufficiens

I en åben undersøgelse med enkeltdosis blev farmakokinetikken for en reduceret dosis sitagliptin (50 mg) vurderet hos patienter med varierende grader af kronisk nyreinsufficiens sammenlignet med

normale raske kontrolpersoner. Undersøgelsen omfattede patienter med let, moderat og svær nyreinsufficiens samt patienter med ESRD i hæmodialyse. Derudover blev indvirkningen af nyreinsufficiens på sitagliptins farmakokinetik vurderet hos patienter med type 2-diabetes og let, moderat eller svær nyreinsufficiens (inklusive ESRD) ved hjælp af farmakokinetiske populationsanalyser.

Sammenlignet med normale raske kontrolpersoner steg sitagliptins plasma-AUC med henholdsvis ca. 1,2 gange og 1,6 gange hos patienter med let nyreinsufficiens (GFR ≥ 60 til < 90 ml/min) og patienter med moderat nyreinsufficiens (GFR ≥ 45 til < 60 ml/min). Dosisjustering er ikke nødvendig hos disse patienter, da stigninger i denne størrelsesorden ikke er klinisk relevante.

Sitagliptins plasma-AUC steg med ca. det dobbelte hos patienter med moderat nyreinsufficiens (GFR ≥ 30 til < 45 ml/min) og med ca. det firdobbelte hos patienter med svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min), inklusive patienter med ESRD i hæmodialyse. Sitagliptin elimineredes moderat ved hæmodialyse (13,5% over en 3-4 timers hæmodialysesession med start 4 timer efter dosering).

Leverinsufficiens

Dosisjustering af sitagliptin er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat leverinsufficiens (Child-Pugh score ≤ 9). Der er ingen klinisk erfaring fra patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh score > 9), men da sitagliptin primært elimineres renalt, forventes svær leverinsufficiens ikke at påvirke sitagliptins farmakokinetik.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af alder. Alder havde ingen klinisk relevant indflydelse på sitagliptins farmakokinetik baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data. Ældre patienter (65-80 år) havde ca. 19% højere sitagliptinplasmakoncentrationer sammenlignet med yngre patienter.

Børn

Der er ikke udført undersøgelser med anvendelse af sitagliptin til børn.

Andre patientkarakteristika

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af køn, race eller body mass index (BMI). Disse karakteristika havde ingen klinisk relevant virkning på sitagliptins farmakokinetik på basis af en sammensat analyse af fase I farmakokinetiske data og en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data.

Metformin

Absorption

Efter en oral dosis metformin nås T_{max} efter 2,5 timer. Absolut biotilgængelighed for en 500 mg metformintablet er ca. 50-60% hos raske forsøgspersoner. Efter en oral dosis var den ikke-absorberede fraktion i fæces 20-30%.

Efter oral administration er absorptionen af metformin mættet og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for metforminabsorption er non-lineær. Ved de normale metformindoser og doseringsregimer nås *steady state* plasmakoncentrationer inden for 24-48 timer og er generelt under 1 $\mu\text{g/ml}$. I kontrollerede kliniske forsøg oversteg metformins maksimale plasmakoncentrationer (C_{max}) ikke 5 $\mu\text{g/ml}$, selv ved maksimale doser.

Mad mindsker graden af og forsinker i mindre grad absorptionen af metformin. Efter administration af en dosis på 850 mg sås en 40% lavere plasma peakkoncentration, 25% fald i AUC og en forlængelse af tiden op til plasma peakkoncentration på 35 minutter. Klinisk relevans af dette fald er ukendt.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig i erythrocytter. Blodpeak er lavere end plasmapeak og fremkommer på ca. samme tidspunkt. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Gennemsnitligt fordelingsvolumen (V_d) lå på 63-276 l.

Biotransformation

Metformin udskilles uændret i urinen. Der er ikke fundet metabolitter hos mennesker.

Elimination

Metformins renale clearance er >400 ml/min, hvilket tyder på, at metformin elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis ser den terminale halveringstid ud til at være ca. 6,5 timer. Når nyrefunktionen er nedsat, er renal clearance nedsat i forhold til kreatinins, og derfor er halveringstiden for elimination forlænget, hvilket fører til øget plasmakoncentration af metformin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført dyreforsøg med Ristfor.

I 16-ugers undersøgelser, hvor hunde blev behandlet med enten metformin alene eller en kombination af metformin og sitagliptin, sås ikke øget toksicitet med kombinationsbehandlingen. No-effect-niveauet i disse undersøgelser blev observeret ved eksponeringer over for sitagliptin og metformin, der var henholdsvis ca. 6 og 2,5 gange højere end hos mennesker.

Følgende data er baseret på fund i undersøgelser, der er udført med sitagliptin og metformin hver for sig.

Sitagliptin

Der blev observeret nyre- og levertoksicitet hos gnavere ved systemiske eksponeringsniveauer, der var 58 gange højere end eksponeringsniveauet hos mennesker, mens no-effect-niveauet fandtes ved et niveau, der var 19 gange højere end eksponeringsniveauet hos mennesker. Abnormiteter af fortænderne observeredes hos rotter ved en eksponering, der var 67 gange højere end det kliniske eksponeringsniveau. No-effect-niveauet for dette fund var 58 gange højere på basis af 14-ugers-rotteundersøgelsen. Relevansen af dette fund for mennesker er ukendt. Hos hunde er der ved et eksponeringsniveau på over 23 gange den kliniske eksponering observeret forbigående behandlingsrelaterede fysiske tegn. Nogle af disse tyder på neural toksicitet: Vejrtrækning med åben mund, spytafsondring, hvid skummende opkastning, ataksi, skælven, nedsat aktivitet og/eller krum stilling. Histologisk blev der desuden observeret en meget let til let degeneration af skeletmuskulaturen ved doser svarende til en systemisk eksponering, der var ca. 23 gange højere end hos mennesker. No-effect-niveauet for disse fund var til stede ved en eksponering, der var 6 gange højere end den kliniske eksponering.

Prækliniske undersøgelser har ikke vist, at sitagliptin er genotoksisk. Sitagliptin var ikke karcinogent hos mus. Hos rotter var der en øget forekomst af hepatiske adenomer og carcinomer ved en systemisk eksponering, der var 58 gange højere end eksponeringen hos mennesker. Eftersom hepatotoksicitet har vist sig at korrelere med induktion af hepatisk neoplasi hos rotter, var denne øgede forekomst af hepatiske tumorer sandsynligvis sekundær til kronisk hepatisk toksicitet ved denne høje dosis. På grund af den høje sikkerhedsmargin (19 gange på dette no-effect-niveau), anses disse neoplastiske ændringer ikke som relevante for situationen hos mennesker.

Der blev ikke observeret behandlingsrelaterede bivirkninger i fertiliteten hos han- og hunrotter, der blev behandlet med sitagliptin før og under parringsperioden.

Sitagliptin viste ingen bivirkninger i en præ- og postnatal udviklingsundersøgelse udført med rotter.

Reproduktive toksicitetsundersøgelser viste en let behandlingsrelateret øget forekomst af føtale ribbensdefekter (manglende, hypoplastiske og takkede ribben) hos rotteafkom ved en systemisk eksponering på mere end 29 gange eksponeringen hos mennesker. Maternel toksicitet sås hos kaniner ved eksponeringsniveauer på mere end 29 gange eksponeringen hos mennesker. På grund af de høje sikkerhedsmargener tyder disse fund ikke på en relevant risiko for reproduktionen hos mennesker. Sitagliptin udskilles i betydelige mængder i modermælken hos diegivende rotter (mælk/plasma-ratio: 4:1).

Metformin

De prækliniske data for metformin viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet, og toksicitet i forbindelse med reproduktion.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Povidon K29/32 (E1201)

Natriumlaurylsulfat

Natriumstearylfumarat

Filmovertræk

Poly(vinylalkohol)

Macrogol 3350

Talcum (E553b)

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Uigennemsigtig blister (PVC/PE/PVDC og aluminium).

Pakninger med 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 filmovertrukne tabletter, multipakninger indeholdende 196 (2 x 98) og 168 (2 x 84) filmovertrukne tabletter. Pakning med 50 x 1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkelt-dosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/620/001
EU/1/10/620/002
EU/1/10/620/003
EU/1/10/620/004
EU/1/10/620/005
EU/1/10/620/006
EU/1/10/620/007
EU/1/10/620/008
EU/1/10/620/017
EU/1/10/620/019
EU/1/10/620/020

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. marts 2010
Dato for seneste fornyelse: 16. december 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ristfor 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder sitagliptinphosphatmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Kapselformet, rød filmovertrukken tablet med "577" præget på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Til voksne patienter med type 2-diabetes mellitus:

Ristfor er indiceret som supplement til diæt og motion til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin alene eller hos de patienter, som allerede er i behandling med kombinationen af sitagliptin og metformin.

Ristfor er indiceret som supplement til diæt og motion i kombination med et sulfonylurinstof (dvs. triple kombinationsbehandling) hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin og sulfonylurinstof.

Ristfor er indiceret som triple kombinationsbehandling sammen med en peroxisom proliferator-aktiveret receptor-gamma (PPAR γ)-agonist (dvs. et glitazon) som supplement til diæt og motion hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin og en PPAR γ -agonist.

Ristfor er også indiceret som tillægsbehandling til insulin (dvs. triple kombinationsbehandling) som supplement til diæt og motion til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter, når stabil dosering af insulin og metformin alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Doseringen af antihyperglykæmisk behandling med Ristfor bør individualiseres på basis af patientens aktuelle regime, effektivitet og tolerabilitet, uden at den maksimale anbefalede daglige dosis på 100 mg sitagliptin overskrides.

Voksne med normal nyrefunktion (GFR ≥ 90 ml/min)

Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på maksimal tolereret dosis af metformin-monoterapi

Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på metformin alene, bør den normale startdosis doseres som 50 mg sitagliptin to gange dagligt (100 mg i alt pr. dag) plus den dosis metformin, som allerede tages.

Til patienter, der skifter fra samtidig administration af sitagliptin og metformin

Til patienter, der skifter fra samtidig administration af sitagliptin og metformin, bør Ristfor initieres med den dosis af sitagliptin og metformin, som allerede tages.

Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på dual kombinationsbehandling med den maksimalt tolererede dosis af metformin og et sulfonylurinstof

Dosis bør doseres som sitagliptin 50 mg to gange dagligt (100 mg i alt pr. dag), og metformin bør gives i en dosis svarende til den, som allerede tages. Når Ristfor anvendes sammen med et sulfonylurinstof, kan en lavere dosis af sulfonylurinstoffet være nødvendig for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på dual kombinationsbehandling med den maksimalt tolererede dosis af metformin og en PPAR γ -agonist

Dosis bør doseres som sitagliptin 50 mg to gange dagligt (100 mg i alt pr. dag), og metformin bør gives i en dosis svarende til den, som allerede tages.

Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på dual kombinationsbehandling med insulin og den maksimalt tolererede dosis af metformin

Dosis bør doseres som sitagliptin 50 mg to gange dagligt (100 mg i alt pr. dag), og metformin bør gives i en dosis svarende til den, som allerede tages. Når Ristfor anvendes sammen med insulin, kan det være nødvendigt at nedsætte insulindosis for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Til de forskellige metformindoser findes Ristfor i styrker på 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid eller 1.000 mg metforminhydrochlorid.

Patienterne bør fortsætte med den anbefalede diæt med et hensigtsmæssigt indtag af kulhydrater i løbet af dagen.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate [GFR] ≥ 60 ml/min). GFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige præparater iværksættes og derefter mindst én gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige metformindosis skal helst fordeles på 2-3 doser. Faktorer, som kan øge risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), skal gennemgås, inden påbegyndelse af metforminbehandling overvejes hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Hvis der ikke findes en passende styrke af Ristfor, bør enkeltstofferne anvendes enkeltvist i stedet for fastdosis-kombinationen.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformin</u>	<u>Sitagliptin</u>
60-89	<i>Den maksimale daglige dosis er 3.000 mg. Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med tiltagende nedsættelse af nyrefunktionen.</i>	<i>Den maksimale daglige dosis er 100 mg.</i>
45-59	<i>Den maksimale daglige dosis er 2.000 mg. Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.</i>	<i>Den maksimale daglige dosis er 100 mg.</i>
30-44	<i>Den maksimale daglige dosis er 1.000 mg. Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.</i>	<i>Den maksimale daglige dosis er 50 mg.</i>
< 30	<i>Metformin er kontraindiceret.</i>	<i>Den maksimale daglige dosis er 25 mg.</i>

Nedsat leverfunktion

Ristfor må ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ældre

Da metformin og sitagliptin udskilles via nyrerne, bør Ristfor anvendes med forsigtighed efterhånden som alderen stiger. Monitorering af nyrefunktionen er nødvendig for at forhindre metforminassocieret laktacidose, især hos ældre (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Ristfors sikkerhed og virkning hos børn og unge fra fødslen til <18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Ristfor bør gives to gange dagligt sammen med et måltid for at reducere de gastrointestinale bivirkninger, som metformin er forbundet med.

4.3 Kontraindikationer

Ristfor er kontraindiceret hos patienter med:

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4 og 4.8).
- Enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktacidose, diabetisk ketoacidose).
- Diabetisk prækoma.
- Svær nyreinsufficiens (GFR <30 ml/min) (se pkt. 4.4).
- Akutte tilstande med risiko for ændring af nyrefunktionen såsom:
 - Dehydrering
 - Svær infektion
 - Shock
 - Intravaskulær administration af iodholdige kontraststoffer (se pkt. 4.4)
- Akut eller kronisk sygdom, som kan medføre vævshypoxi såsom:
 - Hjerte- eller respirationssvigt
 - Nyligt myokardieinfarkt
 - Shock
- Leverinsufficiens.
- Akut alkoholforgiftning, alkoholisme.
- Amning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Ristfor bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes og må ikke anvendes til behandling af diabetisk ketoacidose.

Akut pankreatitis

Brug af DPP-4-hæmmere er sat i forbindelse med en risiko for udvikling af akut pankreatitis. Patienterne bør informeres om det karakteristiske symptom for akut pankreatitis: vedvarende svære mavesmerter. Resolution af pankreatitis er set efter seponering af sitagliptin (med eller uden understøttende behandling), men der er indberettet meget sjældne tilfælde af nekrotiserende eller hæmoragisk pankreatitis og/eller død. Hvis der er mistanke om pankreatitis, bør Ristfor og andre potentielt suspekte lægemidler seponeres, og hvis mistanken om akut pankreatitis bekræftes, må behandlingen med Ristfor ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med pankreatitis i anamnesen.

Laktacidose

Laktacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktacidose.

Patienterne skal informeres om, at i tilfælde af dehydrering (alvorlig opkastning, diarré, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal metforminbehandlingen afbrydes midlertidigt, og at det anbefales, at de kontakter en læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID'er), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose omfatter stort alkoholforbrug, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.4).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage metformin og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktacidose. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet (< 7,35), forhøjet laktatniveau i blodet (> 5 mmol/l) samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

Nyrefunktionen

GFR skal bestemmes inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter (se pkt. 4.2). Ristfor er kontraindiceret hos patienter med GFR < 30 ml/min, og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

Hypoglykæmi

Patienter, der får Ristfor sammen med et sulfonylurinstof eller sammen med insulin, har øget risiko for at få hypoglykæmi. Derfor kan det være nødvendigt at reducere dosis af sulfonylurinstof eller insulin.

Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring er der blevet rapporteret om alvorlige overfølsomhedsreaktioner hos patienter, der er blevet behandlet med sitagliptin. Disse reaktioner omfatter anafylaksi, angioødem og eksfoliative hudsygdomme, herunder Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaktioner startede inden for de første 3 måneder efter initiering af behandling med sitagliptin, hvor enkelte rapporter forekom efter første dosis. Hvis der er mistanke om en overfølsomhedsreaktion, bør Ristfor seponeres, andre mulige årsager til hændelsen vurderes, og alternativ diabetesbehandling igangsættes (se pkt. 4.8).

Bulløs pemfigoid

Efter markedsføring er der rapporteret om bulløs pemfigoid hos patienter, der tog DPP-4-hæmmere inklusive sitagliptin. Hvis der er mistanke om bulløs pemfigoid, skal Ristfor seponeres.

Kirurgi

Behandling med Ristfor skal afbrydes på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi og må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil.

Administration af iodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og en øget risiko for laktacidose. Behandling med Ristfor skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil (se pkt. 4.3 og 4.5).

Ændring i klinisk status hos patienter med tidligere velbehandlet type 2-diabetes

En patient med type 2-diabetes, der tidligere var velbehandlet på Ristfor, og som udvikler unormale laboratorieværdier eller klinisk sygdom (især vagt eller uklart defineret sygdom) bør vurderes hurtigt med henblik på tegn på ketoacidose eller laktacidose. Vurderingen bør inkludere måling af serumelektrolytter og ketoner, blodglucose og, hvis indiceret, blod-pH, laktat, pyruvat og metforminkoncentration. Hvis acidose i en eller anden form forekommer, skal behandlingen stoppes omgående, og andre hensigtsmæssige og korrigerende handlinger initieres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig administration af multiple doser af sitagliptin (50 mg to gange dagligt) og metformin (1.000 mg to gange dagligt) ændrede ikke hverken sitagliptins eller metformins farmakokinetik betydeligt hos patienter med type 2-diabetes.

Der er ikke udført farmakokinetiske interaktionsundersøgelser med Ristfor, men sådanne undersøgelser er udført med de enkelte aktive stoffer, sitagliptin og metformin.

Samtidig brug frarådes

Alkohol

Alkoholintoksikation er forbundet med en øget risiko for laktacidose, især i tilfælde af faste, fejlnæring eller leverinsufficiens.

Iodholdige kontrastmidler

Behandlingen med Ristfor skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og først genoptages mindst 48 timer herefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil (se pkt. 4.3 og 4.4).

Kombinationsbehandlinger, der kræver forholdsregler før anvendelse

Visse lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktacidose, f.eks. NSAID'er, herunder selektive cyklooxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-

receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Ved initiering eller brug af sådanne præparater i kombination med metformin skal nyrefunktionen monitoreres tæt.

Samtidig anvendelse af lægemidler, der påvirker det fælles tubulære transportsystem involveret i den renale elimination af metformin (f.eks organisk kationtransportør-2 [OCT2] / multidrug og toksin ekstrusion [MATE]-hæmmere såsom ranolazin, vandetanib, dolutegravir og cimetidin), kan øge den systemiske eksponering for metformin og kan øge risikoen for laktacidose. Overvej fordele og risici ved samtidig anvendelse. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol, dosisjustering inden for det anbefalede dosisområde samt ændring af diabetesbehandlingen skal overvejes, når sådanne lægemidler administreres samtidigt.

Glukokortikoider (givet systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har en selvstændig hyperglykæmisk virkning. Patienten bør informeres herom, og monitorering af blodglucose bør udføres hyppigere især ved start af behandling med sådanne lægemidler. Hvis det er nødvendigt, bør doseringen af det antihyperglykæmiske lægemiddel justeres under behandling med det andet lægemiddel og ved seponering af dette.

ACE-hæmmere sænker blodglucoseniveaue. Hvis det er nødvendigt, bør doseringen af det antihyperglykæmiske lægemiddel justeres under behandling med det andet lægemiddel og ved seponering af dette.

Andre lægemidlers indvirkning på sitagliptin

In vitro og kliniske data, som er beskrevet nedenfor, tyder på, at risikoen for interaktioner af klinisk betydning mellem lægemidler, der administreres samtidigt, er lav.

In vitro-undersøgelser tyder på, at CYP3A4 primært er ansvarlig for sitagliptins begrænsede metabolisme, og at CYP2C8 medvirker hertil. Hos patienter med normal nyrefunktion spiller metabolisme, inklusive metabolismen via CYP3A4, kun en lille rolle i sitagliptin-clearance. Metabolisme kan derimod spille en mere betydningsfuld rolle ved eliminationen af sitagliptin ved svær nyreinsufficiens eller nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Derfor kan potente CYP3A4-hæmmere (dvs. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycin) muligvis ændre sitagliptins farmakokinetik hos patienter med svær nyreinsufficiens eller ESRD. Virkningen af potente CYP3A4-hæmmere hos patienter med nyreinsufficiens er ikke vurderet i en klinisk undersøgelse.

In vitro-transportundersøgelser har vist, at sitagliptin er et substrat for p-glykoprotein og organisk aniontransporter-3 (OAT3). OAT3-medieret transport af sitagliptin hæmmes *in vitro* af probenecid, selvom risikoen for klinisk relevante interaktioner anses for at være lav. Samtidig administration af OAT3-hæmmere er ikke vurderet *in vivo*.

Ciclosporin: Der er udført en undersøgelse til vurdering af ciclosporins (en potent hæmmer af p-glykoprotein) effekt på sitagliptins farmakokinetik. Samtidig administration af en enkelt oral 100 mg dosis sitagliptin og en enkelt oral 600 mg-dosis ciclosporin øgede sitagliptins AUC og C_{\max} med henholdsvis ca. 29% og 68%. Disse ændringer i sitagliptins farmakokinetik blev ikke vurderet til at have klinisk relevans. Sitagliptins renale clearance ændredes ikke betydeligt. Der forventes derfor ingen betydende interaktioner med andre p-glykoproteinhæmmere.

Sitagliptins indvirkning på andre lægemidler

Digoxin: Sitagliptin havde en lille effekt på digoxinkoncentrationen i plasma. Efter administration af 0,25 mg digoxin samtidig med 100 mg sitagliptin dagligt i 10 dage øgedes plasma AUC for digoxin gennemsnitligt med 11% og plasma C_{\max} med gennemsnitligt 18%. Der anbefales ingen dosisjustering af digoxin. Patienter, der har risiko for digoxinforgiftning, bør dog monitoreres for dette, når sitagliptin og digoxin administreres samtidigt.

In vitro-data tyder på, at sitagliptin hverken hæmmer eller inducerer CYP450-isoenzymer. I kliniske undersøgelser ændrede sitagliptin ikke farmakokinetikken for metformin, glyburid, simvastatin, rosigitazon, warfarin eller orale kontraceptiva betydeligt. Dette giver *in vivo* evidens for lav

tilbøjelighed til at forårsage interaktion med substrater for CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og organisk kationtransportør (OCT). Sitagliptin kan være en svag hæmmer af p-glykoprotein *in vivo*.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data for anvendelse af sitagliptin til gravide. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3).

En begrænset mængde data antyder, at anvendelse af metformin til gravide kvinder ikke er forbundet med øget risiko for medfødte misdannelser. Dyreforsøg med metformin viser ikke skadelige virkninger for graviditet, embryoets eller fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Ristfor bør ikke anvendes under graviditet. Hvis en patient ønsker at blive gravid eller bliver gravid, bør behandlingen seponeres, og patienten bør skifte til insulinbehandling så snart som muligt.

Amning

Der er ikke udført undersøgelser på diegivende dyr med de kombinerede aktive stoffer i dette lægemiddel. I undersøgelser med de individuelle aktive stoffer udskilles både sitagliptin og metformin i mælken hos diegivende rotter. Metformin udskilles i små mængder i human mælk. Det vides ikke, om sitagliptin udskilles i modermælk hos mennesker. Ristfor må derfor ikke anvendes til kvinder, der ammer (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Data fra dyrestudier viser ingen virkning af sitagliptinbehandling på fertiliteten hos hanner og hunner. Der findes ikke humane data.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ristfor påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved bilkørsel og betjening af maskiner bør der dog tages hensyn til, at svimmelhed og søvnighed er rapporteret med sitagliptin.

Desuden bør patienter advares om risikoen for hypoglykæmi, når Ristfor anvendes sammen med et sulfonylurinstof eller sammen med insulin.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Der er ikke udført behandlingsmæssige kliniske undersøgelser med Ristfor-tabletter, men Ristfors bioækvivalens er blevet påvist, når det gives sammen med sitagliptin og metformin (se pkt. 5.2). Alvorlige bivirkninger herunder pankreatitis og overfølsomhedsreaktioner er rapporteret. Der er blevet rapporteret om hypoglykæmi i kombination med sulfonylurinstof (13,8%) og insulin (10,9%).

Sitagliptin og metformin

Bivirkningstabel

Bivirkningerne ses nedenfor som MedDRA termer inddelt i systemorganklasse og absolut frekvens (Tabel 1).

Frekvenserne defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkningsfrekvens identificeret i placebokontrollerede kliniske undersøgelser med sitagliptin og metformin-monoterapi og efter markedsføring

Bivirkning	Bivirkningsfrekvens
Blød og lymfesystem	
Trombocytopeni	Sjælden
Immunsystemet	
Overfølsomhedsreaktioner herunder anafylaktiske reaktioner ^{*,†}	Frekvens ikke kendt
Metabolisme og ernæring	
Hypoglykæmi [†]	Almindelig
Nervesystemet	
Døsighed	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	
Interstitiel lungesygdom [*]	Frekvens ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	
Diarré	Ikke almindelig
Kvalme	Almindelig
Flatulens	Almindelig
Obstipation	Ikke almindelig
Øvre abdominalsmerter	Ikke almindelig
Opkastning	Almindelig
Akut pankreatitis ^{*,†,‡}	Frekvens ikke kendt
Letal og ikke-letal hæmoragisk og nekrotiserende pankreatitis ^{*,†}	Frekvens ikke kendt
Hud og subkutane væv	
Pruritus [*]	Ikke almindelig
Angioødem ^{*,†}	Frekvens ikke kendt
Udslæt ^{*,†}	Frekvens ikke kendt
Urticaria ^{*,†}	Frekvens ikke kendt
Kutan vaskulitis ^{*,†}	Frekvens ikke kendt
Eksfoliative hudsygdomme herunder Stevens-Johnsons syndrom ^{*,†}	Frekvens ikke kendt
Bulløs pemfigoid [*]	Frekvens ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Artralgi [*]	Frekvens ikke kendt
Myalgi [*]	Frekvens ikke kendt
Ekstremitetssmerter [*]	Frekvens ikke kendt
Rygsmarter [*]	Frekvens ikke kendt
Artropati [*]	Frekvens ikke kendt
Nyrer og urinveje	
Nedsat nyrefunktion [*]	Frekvens ikke kendt
Akut nyresvigt [*]	Frekvens ikke kendt

^{*}Bivirkninger identificeret ved bivirkningsovervågning efter markedsføring.

[†]Se pkt. 4.4.

[‡]Se det kardiovaskulære sikkerhedsstudie TECOS nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nogle bivirkninger blev observeret hyppigere i undersøgelser med sitagliptin i kombination med metformin og andre antidiabetika end i undersøgelser med sitagliptin og metformin-monoterapi. Disse omfattede hypoglykæmi (frekvens: meget almindelig med sulfonylurinstoffer eller insulin), obstipation (almindelig med sulfonylurinstoffer), perifert ødem (almindelig med pioglitazon) og hovedpine og mundtørhed (ikke almindelig med insulin).

Sitagliptin

I monoterapiundersøgelser af sitagliptin 100 mg en gang dagligt alene sammenlignet med placebo er der rapporteret om følgende bivirkninger: Hovedpine, hypoglykæmi, obstipation og svimmelhed.

De bivirkninger, som forekom hos mindst 5% af disse patienter, og som blev rapporteret uanset kausal sammenhæng, inkluderede infektion i øvre luftveje og nasopharyngitis. Desuden er osteoarthritis og ekstremitetssmerter rapporteret med frekvensen ikke almindelig (>0,5% højere hos de brugere, der fik sitagliptin, end i kontrolgruppen).

Metformin

Symptomer fra mave-tarm-kanalen blev rapporteret med frekvensen meget almindelig i kliniske undersøgelser og ved brug af metformin efter markedsføring. Symptomer fra mave-tarm-kanalen som kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter og appetitløshed forekommer hyppigst i forbindelse med initiering af behandlingen og forsvinder spontant i de fleste tilfælde. Yderligere bivirkninger, der er associeret med metformin, omfatter metallisk smag i munden (almindelig); laktacidose, leverinsufficiens, hepatitis, urticaria, erythema og pruritus (meget sjælden). Langvarig behandling med metformin er blevet associeret med nedsat absorption af B₁₂-vitamin, som meget sjældent medfører klinisk signifikant B₁₂-vitaminmangel (f.eks. megaloblastær anæmi). Frekvenserne er baseret på information fra produktresuméer for metformin, der er tilgængelige i EU.

Kardiovaskulært sikkerhedsstudie TECOS

TECOS-studiet (*The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) inkluderede 7.332 patienter, som blev behandlet med sitagliptin 100 mg dagligt (eller 50 mg dagligt, hvis eGFR ved *baseline* var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m²), og 7.339 patienter, som fik placebo, i *intention to treat*-populationen. Begge behandlinger blev givet som supplement til standardbehandling målrettet de regionale standarder for HbA_{1c} og kardiovaskulære risikofaktorer. Den samlede incidens af alvorlige bivirkninger hos patienter i sitagliptin-armen var den samme som hos patienter i placebo-armen.

I *intention to treat*-populationen var incidensen af svær hypoglykæmi blandt patienter, som fik insulin og/eller et sulfonylurinstof ved *baseline*, 2,7% hos patienter i sitagliptin-armen og 2,5% hos patienter i placebo-armen. Blandt patienter, som ikke fik insulin og/eller et sulfonylurinstof ved *baseline*, var incidensen af svær hypoglykæmi 1,0% i sitagliptin-armen og 0,7% i placebo-armen. Incidensen af bekræftede tilfælde af pankreatitis var 0,3% i sitagliptin-armen og 0,2% i placebo-armen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V*](#).

4.9 Overdosering

I kontrollerede kliniske studier med raske personer blev enkelt-doser på op til 800 mg sitagliptin administreret. Minimale forlængelser af QTc-intervallet blev observeret i et studie med en 800 mg dosis sitagliptin, men blev ikke anset for at være klinisk relevante. Der er ingen erfaring med doser over 800 mg i kliniske studier. I fase-I flerdosisstudier blev der ikke observeret dosisrelaterede kliniske bivirkninger med sitagliptin med doser op til 600 mg/dag i perioder op til 10 dage og 400 mg/dag i perioder op til 28 dage.

En stor overdosis metformin (eller samtidigt forekommende risiko for laktacidose) kan føre til laktacidose, som kræver akut lægehjælp og behandling på hospital. Den mest effektive måde at fjerne laktat og metformin på er ved hæmodialyse.

I kliniske studier blev ca. 13,5% af dosis fjernet i løbet af en hæmodialysesession på 3-4 timer. Forlænget hæmodialyse kan overvejes, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt. Det vides ikke, om sitagliptin er dialyserbart ved peritonealdialyse.

I tilfælde af overdosering er det hensigtsmæssigt at benytte de sædvanlige understøttende forholdsregler, f.eks. fjerne uabsorberet materiale fra mave- og tarmkanalen, sørge for klinisk monitorering (inklusive elektrokardiogram) og igangsætte understøttende behandling om nødvendigt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, kombinationer af orale blodglucosesænkende midler, ATC-kode: A10BD07

Ristfor er en kombination af to antihyperglykæmiske lægemidler med komplementære virkningsmekanismer til forbedring af glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes: sitagliptinphosphat, en dipeptidylpeptidase-4-hæmmer (DPP-4), og metforminhydrochlorid, der tilhører biguanidklassen.

Sitagliptin

Virkningsmekanisme

Sitagliptinphosphat er en oralt aktiv, potent og højselektiv hæmmer af DPP-4-enzymet til behandling af type 2-diabetes. DPP-4-hæmmerne er en klasse af præparater, der virker som inkretinhancers. Ved at hæmme DPP-4-enzymet øger sitagliptin niveauerne for de to kendte aktive inkretinhormoner, glucagonlignende peptid 1 (GLP-1) og glucoseafhængigt insulinotrop polypeptid (GIP). Inkretinerne er en del af et endogent system, som er involveret i den fysiologiske regulering af glucosehomøostase. Når blodglucosekoncentrationen er normal eller forhøjet, bevirker GLP-1 og GIP en øget insulinsyntese og frigørelsen af insulin fra de pankreatiske betaceller. Desuden sænker GLP-1 glucagonsekretionen fra pankreatiske alfaceller, som fører til reduceret hepatiske glucoseproduktion. Når blodglucosekoncentrationen er lav, ses der ikke en stimulering af insulinfrigørelse og hæmning af glucagonsekretionen. Sitagliptin er en potent og høj-selektiv hæmmer af enzymet DPP-4 og hæmmer ikke de nært beslægtede enzymer DPP-8 eller DPP-9 ved terapeutiske koncentrationer. Sitagliptin adskiller sig i kemisk struktur og farmakologisk virkning fra GLP-1-analoger, insulin, sulfonylurinstoffer eller meglitinider, biguanider, peroxisom-proliferatoraktiverede receptorgammaagonister (PPAR γ), alfa-glucosidasehæmmere og amylinanaloger.

I en to-dages undersøgelse med raske forsøgspersoner øgede sitagliptin alene den aktive GLP-1-koncentration, hvorimod metformin alene øgede den aktive og totale GLP-1-koncentration i tilsvarende grad. Samtidig administration af sitagliptin og metformin havde en additiv effekt på den aktive GLP-1-koncentration. Sitagliptin, men ikke metformin, øgede den aktive GIP-koncentration.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sitagliptin forbedrede totalt set den glykæmiske kontrol, når det blev givet som monoterapi eller som kombinationsbehandling.

I kliniske undersøgelser forbedrede sitagliptin som monoterapi den glykæmiske kontrol ved signifikant reduktion af hæmoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) samt faste- og postprandial glucose. Reduktionen i faste-plasmagucose (FPG) blev observeret efter 3 uger, det første tidspunkt hvor FPG blev målt. Incidensen af hypoglykæmi hos patienter, der blev behandlet med sitagliptin, var den samme som for placebo. Kropsvægten steg ikke i forhold til *baseline* ved behandling med sitagliptin. Forbedring af surrogatmarkører for betacellefunktionen, inklusive HOMA- β (homøostatisk modelvurdering af β -cellefunktionen), proinsulin/insulin-ratio samt resultater fra en *frequently sampled meal tolerance test* blev observeret.

Undersøgelser af sitagliptin i kombination med metformin

I en 24-ugers placebokontrolleret klinisk undersøgelse til vurdering af effekt og sikkerhed ved sitagliptin 100 mg en gang dagligt som supplement til metformin gav sitagliptin signifikant forbedring af glykæmiske parametre sammenlignet med placebo. Ændring i kropsvægt i forhold til baseline var den samme for patienter, der blev behandlet med sitagliptin i forhold til placebo. I denne undersøgelse var incidensen af hypoglykæmi den samme, som blev rapporteret for patienter, der var blevet behandlet med sitagliptin eller placebo.

I en 24-ugers placebokontrolleret faktoriel undersøgelse af initialbehandling gav sitagliptin 50 mg to gange dagligt i kombination med metformin (500 mg eller 1.000 mg to gange dagligt) en signifikant forbedring af glykæmiske parametre sammenlignet med begge former for monoterapi. Reduktionen i kropsvægt ved en kombination af sitagliptin og metformin var den samme som den, der blev observeret med metformin alene eller placebo. Der var ingen ændring i forhold til *baseline* for patienter, der fik sitagliptin alene. Incidensen af hypoglykæmi var den samme på tværs af behandlingsgrupperne.

Undersøgelse af sitagliptin i kombination med metformin og et sulfonylurinstof

En 24-ugers placebokontrolleret undersøgelse blev designet til at vurdere effekt og sikkerhed af sitagliptin (100 mg en gang dagligt) som supplement til glimepirid (alene eller i kombination med metformin). Sitagliptin som supplement til glimepirid og metformin gav signifikante forbedringer af glykæmiske parametre. Patienter, der blev behandlet med sitagliptin, havde en moderat vægtøgning (+1,1 kg) sammenlignet med de patienter, der fik placebo.

Undersøgelse af sitagliptin i kombination med metformin og en PPAR γ -agonist

Et 26-ugers placebokontrolleret studie blev designet til at evaluere sitagliptins effekt og sikkerhed (100 mg en gang dagligt) som supplement til kombinationen pioglitazon plus metformin. Sitagliptin som supplement til pioglitazon og metformin forbedrede de glykæmiske parametre signifikant. Ændring i kropsvægt i forhold til *baseline* var den samme hos patienter, der blev behandlet med sitagliptin og hos patienter, der fik placebo. Incidensen af hypoglykæmi var også den samme hos sitagliptinbehandlede og placebo-behandlede patienter.

Undersøgelse af sitagliptin i kombination med metformin og insulin

En 24-ugers placebokontrolleret undersøgelse blev designet til at evaluere effekt og sikkerhed af sitagliptin (100 mg en gang dagligt) som supplement til insulin (ved stabil dosis i mindst 10 uger) med eller uden metformin (mindst 1500 mg). Hos patienter, der tog forblandet insulin, var den gennemsnitlige daglige dosis 70,9 E/dag. Hos patienter, der tog ikke-forblandet insulin, var den gennemsnitlige daglige dosis 44,3 E/dag. Data fra 73% af de patienter, som tog metformin, fremgår af tabel 2. Tillæg af sitagliptin til insulin gav signifikante forbedringer i de glykæmiske parametre. Med hensyn til kropsvægt var der ingen ændring af betydning i forhold til *baseline* i nogen af grupperne.

Tabel 2: HbA_{1c} resultater i placebokontrollerede undersøgelser af kombinationsbehandling med sitagliptin og metformin*

Undersøgelse	Gennemsnitlig baseline HbA _{1c} (%)	Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> HbA _{1c} (%)	Placebokorrigeret gennemsnitlig ændring i HbA _{1c} (%) (95% CI)
Sitagliptin 100 mg en gang dagligt som supplement til metforminbehandling (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gang dagligt som supplement til glimepirid + metforminbehandling (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1; -0,7)
Sitagliptin 100 mg en gang dagligt som supplement til igangværende behandling [¶] med pioglitazon + metformin (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gang dagligt som supplement til igangværende insulin- + metforminbehandling (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7; -0,4)
Initialbehandling (to gange dagligt) : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8; -1,3)
Initialbehandling (to gange dagligt) : Sitagliptin 50 mg + metformin 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3; -1,8)

* Population: alle behandlede patienter (analyse med henblik på behandling)

[†] Gennemsnit beregnet ved mindste kvadraters metode justeret for tidligere antihyperglykæmisk behandling og *baseline*-værdi.

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

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

[¶] HbA_{1c} (%) i 26. uge

[§] Gennemsnit beregnet ved mindste kvadraters metode justeret for anvendelse af insulin ved besøg I (forblandet versus ikke-forblandet [middellangtidsvirkende eller langtidsvirkende]) og *baseline*-værdi.

I en 52-ugers undersøgelse af effekt og sikkerhed af tillægsbehandling med sitagliptin 100 mg en gang dagligt eller glipizid (et sulfonylurinstof) til patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol i metforminmonoterapi, var sitagliptin sammenlignelig med glipizid mht. reduktion af HbA_{1c} (-0,7% gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* i uge 52, med *baseline*-HbA_{1c} på ca. 7,5% i begge grupper). Den gennemsnitligt anvendte glipiziddosis i sammenligningsgruppen, var 10 mg dagligt, og ca. 40% af patienterne havde behov for en glipiziddosis på ≤5 mg/dag i hele undersøgelsesperioden. Imidlertid ophørte flere patienter i sitagliptingruppen end i glipizidgruppen med behandling på grund af manglende effekt. De patienter, der blev behandlet med sitagliptin, udviste et signifikant gennemsnitligt fald i kropsvægt i forhold til *baseline* sammenlignet med en signifikant vægtøgning hos patientgruppen, der fik glipizid (-1,5 versus +1,1 kg). I denne undersøgelse forbedredes proinsulin/insulinratioen, der er en markør for effektiviteten af insulinsyntese og -sekretion, med sitagliptin og forværredes med glipizidbehandling. Incidensen af hypoglykæmi i gruppen, som blev behandlet med sitagliptin, var signifikant lavere end i glipizidgruppen (4,9% versus 32,0%).

En 24-ugers placebokontrolleret undersøgelse med 660 patienter blev designet til at vurdere den insulinbesparende effekt og sikkerheden af sitagliptin (100 mg en gang dagligt) som supplement til insulin glargin med eller uden metformin (mindst 1.500 mg) under optrapning af insulinbehandling. Blandt de patienter, som tog metformin, var HbA_{1c} ved *baseline* 8,70%, og insulindosis ved *baseline*

var 37 IE/dag. Patienterne blev instrueret i at titrere deres dosis af insulin glargin på basis af fasteglucose fra fingerprikmålinger. Blandt de patienter, som tog metformin, var stigningen i uge 24 i daglig insulindosis 19 IE/dag hos de patienter, der blev behandlet med sitagliptin, og 24 IE/dag hos de patienter, der blev behandlet med placebo. Reduktionen i HbA_{1c} for de patienter, der blev behandlet med sitagliptin, metformin og insulin, var -1,35% sammenlignet med -0,90% for de patienter, der blev behandlet med placebo, metformin og insulin, en forskel på -0,45% [95% konfidensinterval: -0,62; -0,29]. Incidensen af hypoglykæmi var 24,9% for de patienter, der blev behandlet med sitagliptin, metformin og insulin, og 37,8% for de patienter, der blev behandlet med placebo, metformin og insulin. Forskellen skyldtes hovedsageligt en højere procentdel af patienter i placebogruppen, som oplevede 3 eller flere episoder med hypoglykæmi (9,1 *versus* 19,8%). Der var ingen forskel i incidensen af svær hypoglykæmi.

Metformin

Virkningsmekanisme

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmisk virkning, som sænker både basal og postprandial plasmaglutose. Det stimulerer ikke insulinudskillelsen og medfører derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin virker via tre mekanismer:

- ved reduktion af hepatiske glucoseproduktion gennem hæmning af glukoneogenese og glycogenolyse
- i musklerne, ved let øgning af følsomheden over for insulin, ved forbedring af perifer glucoseoptagelse og ved udnyttelse af glucose.
- ved forsinkelse af intestinal glucoseabsorption.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved at indvirke på glykogensyntasen. Metformin øger transportkapaciteten for specifikke typer af membranglucosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4).

Klinisk virkning og sikkerhed

Hos mennesker har metformin, uafhængigt af dets indvirkning på hyperglykæmi, gunstig indvirkning på lipidmetabolismen. Dette er påvist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange eller langvarige kliniske undersøgelser: Metformin reducerer total kolesterol, LDL-kolesterol og triglyceridniveauerne.

Den prospektive, randomiserede undersøgelse (UKPDS) har fastslået den langvarige, gunstige effekt af intensiv blodglucosekontrol ved type 2-diabetes. Analyse af resultaterne for overvægtige patienter, der blev behandlet med metformin efter svigt af diæt alene, viste:

- signifikant reduktion af den absolutte risiko for diabetesrelaterede komplikationer i metformingruppen (29,8 hændelser/1.000 patientår) versus diæt alene (43,3 hændelser/1.000 patientår), $p=0,0023$, og versus den kombinerede sulfonylurinstof/insulinmonoterapigruppe (40,1 hændelser/1.000 patientår), $p=0,0034$.
- signifikant reduktion af den absolutte risiko for diabetesrelateret mortalitet: Metformin 7,5 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 12,7 hændelser/1.000 patientår, $p=0,017$.
- signifikant reduktion af den absolutte risiko for total mortalitet: Metformin 13,5 hændelser/1.000 patientår versus diæt alene 20,6 hændelser/1.000 patientår, ($p=0,011$), og versus den kombinerede sulfonylurinstof/insulinmonoterapigruppe 18,9 hændelser/1.000 patientår ($p=0,021$).
- signifikant reduktion af den absolutte risiko for myokardieinfarkt: Metformin 11 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1.000 patientår, ($p=0,01$).

TECOS var et randomiseret studie med 14.671 patienter i en *intention to treat*-population med HbA_{1c} ≥ 6,5 til 8,0% med påvist hjerte-kar-sygdom. Patienterne fik sitagliptin (7.332) 100 mg dagligt (eller 50 mg dagligt, hvis eGFR ved *baseline* var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m²) eller placebo (7.339) som supplement til standardbehandling målrettet de regionale standarder for HbA_{1c} og kardiovaskulære risikofaktorer. Patienter med eGFR < 30 ml/min/1,73 m² blev ikke inkluderet i studiet. Studiepopulationen bestod af 2.004 patienter ≥ 75 år og 3.324 patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

I løbet af studiet var den samlede estimerede gennemsnitlige forskel (standardafvigelse (SD)) i HbA_{1c} mellem sitagliptingruppen og placebogruppen 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); p < 0,001.

Det primære kardiovaskulære endepunkt var sammensat af første forekomst af kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse på grund af ustabil angina. Sekundære kardiovaskulære endepunkter bestod af første forekomst af kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt eller ikke-letal apopleksi samt første forekomst af de enkelte komponenter i det primære sammensatte endepunkt, død uanset årsag og hospitalsindlæggelse på grund af kongestivt hjertesvigt.

Med en median opfølgningsstid på 3 år øgede sitagliptin som supplement til standardbehandling ikke risikoen for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (*major adverse cardiovascular events* - MACE) eller hospitalsindlæggelse på grund af hjertesvigt sammenlignet med standardbehandling uden sitagliptin hos patienter med type 2-diabetes (tabel 3).

Tabel 3: Hyppighed af sammensatte kardiovaskulære endepunkter og vigtige sekundære endepunkter

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Hazard ratio (95% CI)	p-værdi [†]
	N (%)	Incidens- rate pr. 100 patientår *	N (%)	Incidens- rate pr. 100 patientår *		
Analyse i <i>Intention to treat</i>-populationen						
Antal patienter	7.332		7.339			
Primært sammensat endepunkt (Kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. ustabil angina)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Sekundært sammensat endepunkt (Kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Sekundære endepunkter						
Kardiovaskulær død	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Alle tilfælde af myokardieinfarkt (letale og ikke-letale)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Alle tilfælde af apopleksi (letale og ikke-letale)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalsindlæggelse pga. ustabil angina	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Død uanset årsag	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Hazard ratio (95% CI)	p-værdi [†]
	N (%)	Incidens- rate pr. 100 patientår *	N (%)	Incidens- rate pr. 100 patientår *		
Hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Incidensrate pr. 100 patientår er beregnet som $100 \times$ (samlet antal patienter med ≥ 1 hændelse i løbet af en egnet eksponeringsperiode pr. samlet antal patientår med opfølgning).

[†] Baseret på en Cox-model stratificeret ud fra region. For sammensatte endepunkter svarer p-værdierne til en test af noninferioritet, der tilstræber at vise, at *hazard ratio* er mindre end 1,3. For alle andre endepunkter svarer p-værdierne til en test af forskellene i *hazard ratio*.

[‡] Analysen af hospitalsindlæggelser pga. hjertesvigt blev justeret for hjertesvigt i anamnesen ved *baseline*.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Ristfor hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ristfor

En bioækvivalensundersøgelse med raske forsøgspersoner viste, at Ristfor (sitagliptin/metforminhydrochlorid) kombinationstabletter er bioækvivalente med samtidig administration af sitagliptinphosphat og metforminhydrochlorid som individuelle tabletter.

Følgende redegørelser viser de farmakokinetiske egenskaber ved de enkelte aktive substanser i Ristfor.

Sitagliptin

Absorption

Efter oral administration af en 100 mg dosis til raske forsøgspersoner absorberedes sitagliptin hurtigt. Peak-plasmakoncentrationer (median T_{max}) forekom 1-4 timer efter dosering, gennemsnitlig plasma-AUC for sitagliptin var $8,52 \mu\text{M}\cdot\text{hr}$, C_{max} var 950 nM. Sitagliptins absolutte biotilgængelighed er ca. 87%. Eftersom samtidig administration af et fedtrigt måltid sammen med sitagliptin ikke havde nogen effekt på farmakokinetikken, kan sitagliptin administreres med eller uden mad.

Sitagliptins plasma-AUC steg proportionalt med dosis. Dosisproportionaliteten blev ikke fastslået for C_{max} og C_{24t} (C_{max} steg mere end dosisproportionalt og C_{24t} steg mindre end dosisproportionalt).

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen ved *steady state* efter en enkelt intravenøs dosis på 100 mg sitagliptin til raske forsøgspersoner er ca. 198 l. Den fraktion af sitagliptin, som er reversibelt bundet til plasmaproteiner, er lav (38%).

Biotransformation

Sitagliptin metaboliseres i mindre grad og elimineres primært uændret i urinen. Ca. 79% af sitagliptin udskilles uændret i urinen.

Efter en [^{14}C] oral sitagliptin-dosis udskiltes ca. 16% af radioaktiviteten som sitagliptinmetabolitter. Seks metabolitter blev påvist på sporstofniveau og forventes ikke at bidrage til sitagliptins DPP-4-hæmmende aktivitet i plasma. *In vitro*-undersøgelser indikerede, at det enzym, der primært er ansvarligt for sitagliptins begrænsede metabolisering, er CYP3A4, med medvirken fra CYP2C8.

In vitro-data viste, at sitagliptin ikke er en hæmmer af CYP-isozymerne CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eller 2B6, og det inducerer ikke CYP3A4 og CYP1A2.

Elimination

Efter administration af en oral [¹⁴C] sitagliptindosis til raske forsøgspersoner elimineredes ca. 100% af den administrerede radioaktivitet i fæces (13%) eller urin (87%) inden for en uge efter dosering. Den tilsyneladende terminale halveringstid ($t_{1/2}$) efter indgift af en 100 mg oral dosis sitagliptin var ca. 12,4 timer. Sitagliptin akkumuleres kun minimalt efter flere doser. Den renale clearance var ca. 350 ml/min.

Elimination af sitagliptin foregår primært via renal udskillelse og omfatter aktiv tubulær sekretion. Sitagliptin er et substrat for humant organisk aniontransporter-3 (hOAT-3), som kan være involveret i den renale elimination af sitagliptin. Den kliniske relevans af hOAT-3 i sitagliptin-transport er ikke fastslået. Sitagliptin er også et substrat for p-glykoprotein, som også kan være involveret i sitagliptins renale elimination. Ciclosporin, en p-glykoproteinhæmmer, reducerede dog ikke sitagliptins renale clearance. Sitagliptin er ikke et substrat for OCT2, OAT1 eller PEPT1/2 transportere. *In vitro* hæmmede sitagliptin ikke OAT3 ($IC_{50}=160 \mu M$) eller p-glykoprotein (op til $250 \mu M$) medieret transport ved terapeutisk relevante plasmakoncentrationer. I en klinisk undersøgelse havde sitagliptin en lille effekt på digoxinkoncentrationerne i plasma, hvilket tyder på, at sitagliptin kan være en svag hæmmer af p-glykoprotein.

Patientkarakteristika

Sitagliptins farmakokinetik var generelt den samme hos raske personer som hos patienter med type 2-diabetes.

Nyreinsufficiens

I en åben undersøgelse med enkeltdosis blev farmakokinetikken for en reduceret dosis sitagliptin (50 mg) vurderet hos patienter med varierende grader af kronisk nyreinsufficiens sammenlignet med normale raske kontrolpersoner. Undersøgelsen omfattede patienter med let, moderat og svær nyreinsufficiens samt patienter med ESRD i hæmodialyse. Derudover blev indvirkningen af nyreinsufficiens på sitagliptins farmakokinetik vurderet hos patienter med type 2-diabetes og let, moderat eller svær nyreinsufficiens (inklusive ESRD) ved hjælp af farmakokinetiske populationsanalyser.

Sammenlignet med normale raske kontrolpersoner steg sitagliptins plasma-AUC med henholdsvis ca. 1,2 gange og 1,6 gange hos patienter med let nyreinsufficiens ($GFR \geq 60$ til <90 ml/min) og patienter med moderat nyreinsufficiens ($GFR \geq 45$ til <60 ml/min). Dosisjustering er ikke nødvendig hos disse patienter, da stigninger i denne størrelsesorden ikke er klinisk relevante.

Sitagliptins plasma-AUC steg med ca. det dobbelte hos patienter med moderat nyreinsufficiens ($GFR \geq 30$ til <45 ml/min) og med ca. det firdobbelte hos patienter med svær nyreinsufficiens ($GFR < 30$ ml/min), inklusive patienter med ESRD i hæmodialyse. Sitagliptin elimineredes moderat ved hæmodialyse (13,5% over en 3-4 timers hæmodialysesession med start 4 timer efter dosering).

Leverinsufficiens

Dosisjustering af sitagliptin er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat leverinsufficiens (Child-Pugh score ≤ 9). Der er ingen klinisk erfaring fra patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh score >9), men da sitagliptin primært elimineres renalt, forventes svær leverinsufficiens ikke at påvirke sitagliptins farmakokinetik.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af alder. Alder havde ingen klinisk relevant indflydelse på sitagliptins farmakokinetik baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data. Ældre patienter (65-80 år) havde ca. 19% højere sitagliptinplasmakoncentrationer sammenlignet med yngre patienter.

Børn

Der er ikke udført undersøgelser med anvendelse af sitagliptin til børn.

Andre patientkarakteristika

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af køn, race eller body mass index (BMI). Disse karakteristika havde ingen klinisk relevant virkning på sitagliptins farmakokinetik på basis af en sammensat analyse af fase I farmakokinetiske data og en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data.

Metformin

Absorption

Efter en oral dosis metformin nås T_{max} efter 2,5 timer. Absolut biotilgængelighed for en 500 mg metformintablet er ca. 50-60% hos raske forsøgspersoner. Efter en oral dosis var den ikke-absorberede fraktion i fæces 20-30%.

Efter oral administration er absorptionen af metformin mættet og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for metforminabsorption er non-lineær. Ved de normale metformindoser og doseringsregimer nås *steady state* plasmakoncentrationer inden for 24-48 timer og er generelt under 1 µg/ml. I kontrollerede kliniske forsøg oversteg metformins maksimale plasmakoncentrationer (C_{max}) ikke 5 µg/ml, selv ved maksimale doser.

Mad mindsker graden af og forsinker i mindre grad absorptionen af metformin. Efter administration af en dosis på 850 mg sås en 40% lavere plasma peakkoncentration, 25% fald i AUC og en forlængelse af tiden op til plasma peakkoncentration på 35 minutter. Klinisk relevans af dette fald er ukendt.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig i erythrocytter. Blodpeak er lavere end plasmapeak og fremkommer på ca. samme tidspunkt. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Gennemsnitligt fordelingsvolumen (V_d) lå på 63-276 l.

Biotransformation

Metformin udskilles uændret i urinen. Der er ikke fundet metabolitter hos mennesker.

Elimination

Metformins renale clearance er >400 ml/min, hvilket tyder på, at metformin elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis ser den terminale halveringstid ud til at være ca. 6,5 timer. Når nyrefunktionen er nedsat, er renal clearance nedsat i forhold til kreatinins, og derfor er halveringstiden for elimination forlænget, hvilket fører til øget plasmakoncentration af metformin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført dyreforsøg med Ristfor.

I 16-ugers undersøgelser, hvor hunde blev behandlet med enten metformin alene eller en kombination af metformin og sitagliptin, sås ikke øget toksicitet med kombinationsbehandlingen. No-effect-niveauet i disse undersøgelser blev observeret ved eksponeringer over for sitagliptin og metformin, der var henholdsvis ca. 6 og 2,5 gange højere end hos mennesker.

Følgende data er baseret på fund i undersøgelser, der er udført med sitagliptin og metformin hver for sig.

Sitagliptin

Der blev observeret nyre- og levertoksicitet hos gnavere ved systemiske eksponeringsniveauer, der var 58 gange højere end eksponeringsniveauet hos mennesker, mens no-effect-niveauet fandtes ved et niveau, der var 19 gange højere end eksponeringsniveauet hos mennesker. Abnormiteter af

fortænderne observeredes hos rotter ved en eksponering, der var 67 gange højere end det kliniske eksponeringsniveau. No-effect-niveauet for dette fund var 58 gange højere på basis af 14-ugers-rotteundersøgelsen. Relevansen af dette fund for mennesker er ukendt. Hos hunde er der ved et eksponeringsniveau på over 23 gange den kliniske eksponering observeret forbigående behandlingsrelaterede fysiske tegn. Nogle af disse tyder på neural toksicitet: Vejrtrækning med åben mund, spytafsondring, hvid skummende opkastning, ataksi, skælven, nedsat aktivitet og/eller krum stilling. Histologisk blev der desuden observeret en meget let til let degeneration af skeletmuskulaturen ved doser svarende til en systemisk eksponering, der var ca. 23 gange højere end hos mennesker. No-effect-niveauet for disse fund var til stede ved en eksponering, der var 6 gange højere end den kliniske eksponering.

Prækliniske undersøgelser har ikke vist, at sitagliptin er genotoksisk. Sitagliptin var ikke karcinogent hos mus. Hos rotter var der en øget forekomst af hepatiske adenomer og carcinomer ved en systemisk eksponering, der var 58 gange højere end eksponeringen hos mennesker. Eftersom hepatotoksicitet har vist sig at korrelere med induktion af hepatisk neoplasi hos rotter, var denne øgede forekomst af hepatiske tumorer sandsynligvis sekundær til kronisk hepatisk toksicitet ved denne høje dosis. På grund af den høje sikkerhedsmargin (19 gange på dette no-effect-niveau), anses disse neoplastiske ændringer ikke som relevante for situationen hos mennesker.

Der blev ikke observeret behandlingsrelaterede bivirkninger i fertiliteten hos han- og hunrotter, der blev behandlet med sitagliptin før og under parringsperioden.

Sitagliptin viste ingen bivirkninger i en præ- og postnatal udviklingsundersøgelse udført med rotter.

Reproduktive toksicitetsundersøgelser viste en let behandlingsrelateret øget forekomst af føtale ribbensdefekter (manglende, hypoplastiske og takkede ribben) hos rotteafkom ved en systemisk eksponering på mere end 29 gange eksponeringen hos mennesker. Maternel toksicitet sås hos kaniner ved eksponeringsniveauer på mere end 29 gange eksponeringen hos mennesker. På grund af de høje sikkerhedsmargener tyder disse fund ikke på en relevant risiko for reproduktionen hos mennesker. Sitagliptin udskilles i betydelige mængder i modermælken hos diegivende rotter (mælk/plasma-ratio: 4:1).

Metformin

De prækliniske data for metformin viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet, og toksicitet i forbindelse med reproduktion.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Povidon K29/32 (E1201)

Natriumlaurilsulfat

Natriumstearylfumarat

Filmovertræk

Poly(vinylalkohol)

Macrogol 3350

Talcum (E553b)

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Uigennemsigtig blister (PVC/PE/PVDC og aluminium).

Pakninger med 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 filmovertrukne tabletter, multipakning indeholdende 196 (2 x 98) og 168 (2 x 84) filmovertrukne tabletter. Pakning med 50 x 1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/620/009
EU/1/10/620/010
EU/1/10/620/011
EU/1/10/620/012
EU/1/10/620/013
EU/1/10/620/014
EU/1/10/620/015
EU/1/10/620/016
EU/1/10/620/018
EU/1/10/620/021
EU/1/10/620/022

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. marts 2010

Dato for seneste fornyelse: 16. december 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEERØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

BIOTON S.A.
Macierzysz, ul. Poznańska 12
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polen

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER FELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er opnået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ristfor 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Sitagliptin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder sitagliptinphosphatmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
112 filmovertrukne tabletter
168 filmovertrukne tabletter
180 filmovertrukne tabletter
196 filmovertrukne tabletter
50 x 1 filmovertrukne tabletter
Multipakning indeholdende 196 (2 x 98) filmovertrukne tabletter
Multipakning indeholdende 168 (2 x 84) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/620/001 14 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/002 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/003 56 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/019 60 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/004 112 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/005 168 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/020 180 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/006 196 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/007 50 x 1 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/008 196 (2 x 98) filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/017 168 (2 x 84) filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ristfor
50 mg
850 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**INDRE KARTON til multipakninger (2 pakninger) – uden Blue Box
50 mg/850 mg fillovertrukne tabletter**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ristfor 50 mg/850 mg fillovertrukne tabletter
sitagliptin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder sitagliptinphosphatmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 fillovertrukne tabletter. Del af multipakning, som ikke kan sælges separat.
84 fillovertrukne tabletter. Del af multipakning, som ikke kan sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/620/008
EU/1/10/620/017

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ristfor 50 mg/850 mg tabletter
sitagliptin/metforminhydrochlorid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ristfor 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter
Sitagliptin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder sitagliptinphosphatmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
112 filmovertrukne tabletter
168 filmovertrukne tabletter
180 filmovertrukne tabletter
196 filmovertrukne tabletter
50 x 1 filmovertrukne tabletter
Multipakning indeholdende 196 (2 x 98) filmovertrukne tabletter
Multipakning indeholdende 168 (2 x 84) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/620/009 14 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/010 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/011 56 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/021 60 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/012 112 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/013 168 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/022 180 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/014 196 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/015 50 x 1 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/016 196 (2 x 98) filmovertrukne tabletter
EU/1/10/620/018 168 (2 x 84) filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ristfor
50 mg
1.000 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**INDRE KARTON til multipakninger (2 pakninger) – uden Blue Box
50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ristfor 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter
sitagliptin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder sitagliptinphosphatmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, der ikke kan sælges separat.
84 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, der ikke kan sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/620/016
EU/1/10/620/018

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ristfor 50 mg/1000 mg tabletter
sitagliptin/metforminhydrochlorid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Ristfor 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter sitagliptin/metforminhydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Ristfor til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Ristfor
3. Sådan skal De tage Ristfor
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ristfor indeholder to slags medicin, sitagliptin og metformin.

- Sitagliptin tilhører en klasse af medicin, som kaldes DPP-4-hæmmere (dipeptidylpeptidase-4-hæmmere).
- Metformin tilhører en klasse af medicin, der kaldes biguanider.

Sammen kontrollerer de blodsukkeret hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus. Dette lægemiddel hjælper med at øge mængden af insulin, der frigives efter et måltid, og nedsætter mængden af sukker, der dannes af kroppen.

Sammen med diæt og motion kan dette lægemiddel hjælpe med at sænke Deres blodsukker. Lægemidlet kan bruges alene eller sammen med visse andre lægemidler til behandling af diabetes (insulin, sulfonylurinstof eller glitazoner).

Hvad er type 2-diabetes?

Type 2-diabetes er en tilstand, hvor Deres krop ikke danner nok insulin, samtidig med at det insulin, som Deres krop danner, ikke virker så godt, som det burde. Deres krop kan også danne for meget sukker. Når dette sker, øges sukkerindholdet (glukose) i blodet. Dette kan føre til alvorlige helbredsproblemer som hjertesygdom, nyresygdom, blindhed og amputation.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Ristfor

Tag ikke Ristfor:

- Hvis De er allergisk over for sitagliptin eller metformin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- Hvis De har alvorligt nedsat nyrefunktion.
- Hvis De har dårligt kontrolleret diabetes, der eksempelvis er ledsaget af alvorlig hyperglykæmi (højt blodsukker), kvalme, opkastning, diarré, hurtigt vægttab, laktacidose (se ”Risiko for laktacidose” nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand, hvor såkaldte ketonstoffer

- ophobes i blodet, hvilket kan føre til diabetisk prækoma. Symptomerne omfatter mavesmerter, hurtig og dyb vejrtrækning og søvnighed, og din ånde kan få en usædvanlig frugtagtig lugt.
- Hvis De har en alvorlig infektion eller har væskemangel.
 - Hvis De skal have foretaget røntgenundersøgelse med indgivelse af farvestof. Det vil være nødvendigt at stoppe med Ristfor på tidspunktet for røntgenundersøgelsen og i 2 dage eller mere som foreskrevet af lægen, afhængigt af hvordan Deres nyrer fungerer.
 - Hvis De for nylig har haft et hjerteanfald eller har alvorlige kredsløbsproblemer, herunder shock eller vejrtrækningsbesvær.
 - Hvis De har leversygdom.
 - Hvis De drikker meget alkohol (enten hver dag eller kun nogle gange).
 - Hvis De ammer.

Tag ikke Ristfor, hvis De mener noget af dette passer på Dem, og drøft andre former for diabetesbehandling med Deres læge. Er De i tvivl, så spørg lægen, apotekpersonalet eller sundhedspersonalet, før De tager Ristfor.

Advarsler og forsigtighedsregler

Der er indberettet tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) hos patienter, der får Ristfor (se punkt 4).

Hvis De får blærer på huden, kan det være et tegn på en hudsygdom kaldet bulløs pemfigoid. Lægen vil måske bede Dem om at stoppe med at tage Ristfor.

Risiko for laktacidose

Ristfor kan forårsage en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, som kaldes laktacidose, især hvis Deres nyrer ikke fungerer korrekt. Risikoen for at udvikle laktacidose er også forhøjet ved dårligt kontrolleret diabetes, alvorlige infektioner, længerevarende faste eller alkoholindtagelse, dehydrering (væskemangel – se yderligere oplysninger nedenfor), leverproblemer og enhver tilstand med nedsat iltforsyning til en legemsdel (såsom akut alvorlig hjertesygdom).

Kontakt lægen for at få yderligere vejledning, hvis noget af ovennævnte gælder for Dem.

Stop med at tage Ristfor i en kort periode, hvis De har en tilstand, som kan være forbundet med dehydrering (betydeligt tab af kropsvæsker), såsom alvorlig opkastning, diarré, feber, udsættelse for varme eller indtagelse af mindre væske end normalt. Kontakt lægen for at få yderligere rådgivning.

Stop med at tage Ristfor og kontakt omgående læge eller nærmeste hospital, hvis De får et eller flere af nedenstående symptomer på laktacidose, da denne tilstand kan føre til koma.

Symptomerne på laktacidose omfatter:

- opkastning
- mavesmerter
- muskelkramper
- almen utilpashed med udpræget træthed
- vejrtrækningsbesvær
- nedsat kropstemperatur og langsommere puls

Laktacidose er en alvorlig tilstand, der skal behandles på et hospital.

Kontakt lægen, apoteket eller sundhedspersonalet, før De tager Ristfor:

- Hvis De har eller har haft en sygdom i bugspytkirtlen (f.eks. pankreatitis).
- Hvis De har eller har haft galdesten, alkoholafhængighed eller et meget højt indhold af triglycerider (en fedtstofstype) i blodet. Disse sygdomme kan forøge risikoen for at få pankreatitis (se punkt 4).
- Hvis De har type 1-diabetes. Dette kaldes også insulin-afhængig diabetes.
- Hvis De har eller har haft en allergisk reaktion over for sitagliptin, metformin eller Ristfor (se punkt 4).

- Hvis De tager anden diabetesmedicin, sulfonylurinstof eller insulin, sammen med Ristfor, da De så kan opleve lavt blodsukker (hypoglykæmi). Lægen kan nedsætte Deres dosis af sulfonylurinstof eller insulin.

Hvis De skal have en større operation, skal De stoppe med at tage Ristfor under indgrebet og i nogen tid herefter. Lægen vil beslutte, hvornår De skal stoppe behandlingen med Ristfor, og hvornår De kan genoptage den igen.

Hvis De er i tvivl om noget af ovenstående passer på Dem, skal De tale med lægen eller apotekspersonalet, før De tager Ristfor.

Under behandlingen med Ristfor vil lægen kontrollere Deres nyrefunktion mindst en gang om året eller hyppigere, hvis De er ældre, og/eller hvis Deres nyrefunktion bliver dårligere.

Børn og unge

Børn og unge under 18 år må ikke tage dette lægemiddel. Det er uvist, om dette lægemiddel er sikkert og effektivt hos børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Ristfor

Hvis De skal have sprøjtet et kontrastmiddel, som indeholder jod, ind i Deres blod, for eksempel i forbindelse med en røntgenundersøgelse eller scanning, skal De stoppe med at tage Ristfor forud for eller på tidspunktet for injektionen. Lægen vil beslutte, hvornår De skal stoppe behandlingen med Ristfor, og hvornår De kan genoptage den igen.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. De skal eventuelt have kontrolleret Deres blodsukker eller Deres nyrefunktion hyppigere, eller lægen kan ændre Deres dosis af Ristfor. Det er især vigtigt, at De nævner følgende:

- Medicin (der tages gennem munden, som inhalation eller injektion), som anvendes til behandling af sygdomme, der kan medføre betændelsestilstande, som astma og gigt (kortikosteroider).
- Medicin, som øger urinproduktionen (vanddrivende medicin).
- Lægemidler mod smerter og betændelseslignende tilstande (NSAID'er og COX-2-hæmmere, såsom ibuprofen og celecoxib).
- Visse lægemidler, der nedsætter blodtrykket (ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister).
- Særlig medicin til behandling af bronkial astma (beta-sympatomimetika).
- Jodholdige kontraststoffer eller medicin, der indeholder alkohol.
- Visse typer medicin, der anvendes til at behandle maveproblemer, fx cimetidin.
- Ranolazin, et lægemiddel til behandling af bryst smerter (angina pectoris).
- Dolutegravir, et lægemiddel til behandling af hiv-infektion.
- Vandetanib, et lægemiddel til behandling af en særlig type kræft i skjoldbruskkirtlen (medullær thyroideacancer).
- Digoxin (til behandling af uregelmæssig hjerterytme og andre hjerteproblemer). Det kan være nødvendigt at kontrollere indholdet af digoxin i Deres blod, hvis De tager Ristfor.

Brug af Ristfor sammen med alkohol

De skal undgå at indtage store mængder alkohol, mens De er i behandling med Ristfor, da det kan øge risikoen for laktacidose (se punktet ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel. De må ikke tage dette lægemiddel under graviditet, eller hvis De ammer. Se punkt 2, **Tag ikke Ristfor**.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at køre bil eller bruge maskiner. Svimmelhed og døsigthed er dog set i forbindelse med sitagliptin, hvilket kan påvirke Deres evne til at køre bil eller bruge maskiner.

Det kan medføre lavt blodsukker (hypoglykæmi), hvis medicin af typen sulfonylurinstof eller insulin tages sammen med dette lægemiddel. Dette kan påvirke Deres evne til at køre bil og bruge maskiner, eller hvis De arbejder uden sikkert fodfæste.

3. Sådan skal De tage Ristfor

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- Tag en tablet:
 - to gange dagligt gennem munden.
 - sammen med et måltid for at undgå at få problemer med maven.
- Det kan være nødvendigt, at lægen øger dosis for at kontrollere Deres blodsukker.
- Hvis De har nedsat nyrefunktion, vil lægen eventuelt ordinere en lavere dosis.

De bør fortsætte med den diæt, som blev anbefalet af Deres læge under behandlingen med Ristfor, og sørge for, at indtagelsen af kulhydrater fordeles jævnt over dagen.

Det er ikke sandsynligt, at dette lægemiddel alene medfører unormalt lavt blodsukker (hypoglykæmi). Når lægemidlet tages sammen med et sulfonylurinstof eller insulin, kan lavt blodsukker forekomme, og Deres læge vil måske nedsætte dosis af sulfonylurinstof eller insulin.

Hvis De har taget for meget Ristfor

Kontakt straks Deres læge, hvis De har taget mere end den foreskrevne dosis af dette lægemiddel. Tag på hospitalet, hvis De får symptomer på laktacidose, fx hvis De fryser eller føler Dem utilpas, får svær kvalme eller opkastning, mavesmerter, uforklarligt vægttab, muskelkramper eller hurtig vejrtrækning (se punktet ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Hvis De har glemt at tage Ristfor

Hvis De glemmer en dosis, så tag den så snart De kommer i tanke om det. Hvis De ikke kommer i tanke om det, før det er tid til næste dosis, skal De springe den glemte dosis over og tage den næste dosis som normalt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis af lægemidlet.

Hvis De holder op med at tage Ristfor

Fortsæt med at tage dette lægemiddel så længe Deres læge ordinerer det, så De fortsat kan få hjælp til at kontrollere Deres blodsukker. De må ikke holde op med at tage lægemidlet uden at tale med lægen først. Hvis De holder op med at tage Ristfor, kan Deres blodsukker stige igen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

STOP med at tage Ristfor og kontakt straks lægen, hvis De får nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

- Svære og vedvarende smerter i maven, som kan stråle ud i ryggen, med eller uden kvalme og opkastning, da det kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis).

Ristfor kan forårsage en meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 behandlede), men meget alvorlig bivirkning, der kaldes laktacidose (se punktet ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Hvis dette sker for Dem, skal De **omgående stoppe med at tage Ristfor og kontakte læge eller nærmeste hospital**, da laktacidose kan føre til koma.

Hvis De får en alvorlig allergisk reaktion (hyppighed ikke kendt) herunder udslæt, nældefeber, blærer på huden/hudafskalning og hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg, som kan medføre vejtræknings- eller synkebesvær, skal De stoppe med at tage dette lægemiddel og straks kontakte lægen. Lægen vil måske udskrive et lægemiddel til behandling af den allergiske reaktion og et andet lægemiddel mod Deres diabetes.

Nogle patienter, som tager metformin, har oplevet følgende bivirkninger, efter de er startet med sitagliptin:

Almindelige (kan berøre op til 1 ud af 10 behandlede): Lavt blodsukker, øget luftafgang fra tarmen, opkastning.

Ikke almindelige (kan berøre op til 1 ud af 100 behandlede): Mavesmerter, diarré, forstoppelse, lavt blodsukker, dødsghed.

Nogle patienter har oplevet diarré, kvalme, øget luftafgang fra tarmen, forstoppelse, mavesmerter eller opkastning, når de er startet med at tage sitagliptin og metformin sammen (hyppighed: almindelig).

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget dette lægemiddel sammen med et sulfonylurinstof, fx glimepirid:

Meget almindelig (kan berøre flere end 1 ud af 10 behandlede): Lavt blodsukker.

Almindelig: Forstoppelse.

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget dette lægemiddel sammen med pioglitazon:

Almindelige: Hævede hænder eller ben.

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget dette lægemiddel sammen med insulin:

Meget almindelig: Lavt blodsukker

Ikke almindelige: Tør mund, hovedpine

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger i kliniske studier, når de har taget sitagliptin alene (et af de aktive stoffer i Ristfor) eller ved anvendelse af Ristfor eller sitagliptin efter markedsføring alene eller sammen med anden diabetesmedicin:

Almindelige: Lavt blodsukker, hovedpine, infektion i øvre luftveje, stoppet næse eller snue og ondt i halsen, betændelse i led og de tilgrænsende knogler, smerter i arme eller ben.

Ikke almindelige: Svimmelhed, forstoppelse, kløe.

Sjælden: Nedsat antal blodplader.

Hyppighed ikke kendt: Nyreproblemer (som kan kræve dialyse), opkastning, ledsmerter, muskelsmerter, rygsmerter, interstitiel lungesygdom, bulløs pemfigoid (en type blærer på huden).

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget metformin alene:

Meget almindelige: Kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter og tab af appetit. Disse symptomer kan opstå, når De starter med at tage metformin og forsvinder som regel.

Almindelig: Metalsmag i munden.

Meget sjældne: Nedsat niveau af B₁₂-vitamin, leverbetændelse (hepatitis), nældefeber, rødme af huden (udslæt) eller kløe.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Ristfor efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ristfor indeholder:

- Aktive stoffer: Sitagliptin og metformin. Hver filmovertrukken tablet (tablet) indeholder sitagliptinphosphatmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid.
- Øvrige indholdsstoffer: I tabletkernen: MikrokrySTALLinsk cellulose (E460), povidon K 29/32 (E1201), natriumlaurilsulfat, og natriumstearylfumarat. Desuden indeholder filmovertrækket: Poly(vinylalkohol), macrogol 3350, talcum (E553b), titandioxid (E171), rød jernoxid (E172) og sort jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Kapselformet, lyserød, filmovertrukken tablet med "515" præget på den ene side.

Uigennemsigtig blister (PVC/PE/PVDC og aluminium). Pakninger med 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 filmovertrukne tabletter, multipakning indeholdende 196 (2 x 98) og 168 (2 x 84) filmovertrukne tabletter. Pakning med 50 x 1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkelt-dosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

BIOTON S.A.
Macierzysz, ul. Poznańska 12
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polen

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32 (0)27766211
dpc_belux@merck.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

España
Faes Farma, S.A.
Tel: +34 900 460 153
aweber@faes.es

Polska
BIOTON S.A.
Tel. +48 22 721 40 00
bioinfo@bioton.pl

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

De kan finde yderligere oplysninger om Ristfor på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Ristfor 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter sitagliptin/metforminhydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Ristfor til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Ristfor
3. Sådan skal De tage Ristfor
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ristfor indeholder to slags medicin, sitagliptin og metformin.

- Sitagliptin tilhører en klasse af medicin, som kaldes DPP-4-hæmmere (dipeptidylpeptidase-4-hæmmere).
- Metformin tilhører en klasse af medicin, der kaldes biguanider.

Sammen kontrollerer de blodsukkeret hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus. Dette lægemiddel hjælper med at øge mængden af insulin, der frigives efter et måltid, og nedsætter mængden af sukker, der dannes af kroppen.

Sammen med diæt og motion kan denne medicin hjælpe med at sænke Deres blodsukker. Lægemidlet kan bruges alene eller sammen med visse andre lægemidler, til behandling af diabetes (insulin, sulfonylurinstof eller glitazoner).

Hvad er type 2-diabetes?

Type 2-diabetes er en tilstand, hvor Deres krop ikke danner nok insulin, samtidig med at det insulin, som Deres krop danner, ikke virker så godt, som det burde. Deres krop kan også danne for meget sukker. Når dette sker, øges sukkerindholdet (glukose) i blodet. Dette kan føre til alvorlige helbredsproblemer som hjertesygdom, nyresygdom, blindhed og amputation.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Ristfor

Tag ikke Ristfor:

- Hvis De er allergisk over for sitagliptin eller metformin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- Hvis De har alvorligt nedsat nyrefunktion.
- Hvis De har dårligt kontrolleret diabetes, der eksempelvis er ledsaget af alvorlig hyperglykæmi (højt blodsukker), kvalme, opkastning, diarré, hurtigt vægttab, laktacidose (se ”Risiko for laktacidose” nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand, hvor såkaldte ketonstoffer

- ophobes i blodet, hvilket kan føre til diabetisk prækoma. Symptomerne omfatter mavesmerter, hurtig og dyb vejrtrækning og søvnighed, og din ånde kan få en usædvanlig frugtagtig lugt.
- Hvis De har en alvorlig infektion eller har væskemangel.
 - Hvis De skal have foretaget røntgenundersøgelse med indgivelse af farvestof. Det vil være nødvendigt at stoppe med Ristfor på tidspunktet for røntgenundersøgelsen og i 2 dage eller mere som foreskrevet af lægen, afhængigt af hvordan Deres nyrer fungerer.
 - Hvis De for nylig har haft et hjerteanfald eller har alvorlige kredsløbsproblemer, herunder shock eller vejrtrækningsbesvær.
 - Hvis De har leversygdom.
 - Hvis De drikker meget alkohol (enten hver dag eller kun nogle gange).
 - Hvis De ammer.

Tag ikke Ristfor, hvis De mener noget af dette passer på Dem, og drøft andre former for diabetesbehandling med Deres læge. Er De i tvivl, så spørg lægen, apotekpersonalet eller sundhedspersonalet, før De tager Ristfor.

Advarsler og forsigtighedsregler

Der er indberettet tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) hos patienter, der får Ristfor (se punkt 4).

Hvis De får blærer på huden, kan det være et tegn på en hudsygdom kaldet bulløs pemfigoid. Lægen vil måske bede Dem om at stoppe med at tage Ristfor.

Risiko for laktacidose

Ristfor kan forårsage en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, som kaldes laktacidose, især hvis Deres nyrer ikke fungerer korrekt. Risikoen for at udvikle laktacidose er også forhøjet ved dårligt kontrolleret diabetes, alvorlige infektioner, længerevarende faste eller alkoholindtagelse, dehydrering (væskemangel – se yderligere oplysninger nedenfor), leverproblemer og enhver tilstand med nedsat iltforsyning til en legemsdel (såsom akut alvorlig hjertesygdom).

Kontakt lægen for at få yderligere vejledning, hvis noget af ovennævnte gælder for Dem.

Stop med at tage Ristfor i en kort periode, hvis De har en tilstand, som kan være forbundet med dehydrering (betydeligt tab af kropsvæsker), såsom alvorlig opkastning, diarré, feber, udsættelse for varme eller indtagelse af mindre væske end normalt. Kontakt lægen for at få yderligere rådgivning.

Stop med at tage Ristfor og kontakt omgående læge eller nærmeste hospital, hvis De får et eller flere af nedenstående symptomer på laktacidose, da denne tilstand kan føre til koma.

Symptomerne på laktacidose omfatter:

- opkastning
- mavesmerter
- muskelkramper
- almen utilpashed med udpræget træthed
- vejrtrækningsbesvær
- nedsat kropstemperatur og langsommere puls

Laktacidose er en alvorlig tilstand, der skal behandles på et hospital.

Kontakt lægen, apoteket eller sundhedspersonalet, før De tager Ristfor:

- Hvis De har eller har haft en sygdom i bugspytkirtlen (f.eks. pankreatitis).
- Hvis De har eller har haft galdesten, alkoholafhængighed eller et meget højt indhold af triglycerider (en fedtstofstype) i blodet. Disse sygdomme kan forøge risikoen for at få pankreatitis (se punkt 4).
- Hvis De har type 1-diabetes. Dette kaldes også insulin-afhængig diabetes.
- Hvis De har eller har haft en allergisk reaktion over for sitagliptin, metformin eller Ristfor (se punkt 4).

- Hvis De tager anden diabetesmedicin, sulfonylurinstof eller insulin, sammen med Ristfor, da De så kan opleve lavt blodsukker (hypoglykæmi). Lægen kan nedsætte Deres dosis af sulfonylurinstof eller insulin.

Hvis De skal have en større operation, skal De stoppe med at tage Ristfor under indgrebet og i nogen tid herefter. Lægen vil beslutte, hvornår De skal stoppe behandlingen med Ristfor, og hvornår De kan genoptage den igen.

Hvis De er i tvivl om noget af ovenstående passer på Dem, skal De tale med lægen eller apotekspersonalet, før De tager Ristfor.

Under behandlingen med Ristfor vil lægen kontrollere Deres nyrefunktion mindst en gang om året eller hyppigere, hvis De er ældre, og/eller hvis Deres nyrefunktion bliver dårligere.

Børn og unge

Børn og unge under 18 år må ikke tage dette lægemiddel. Det er uvist, om dette lægemiddel er sikkert og effektivt hos børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Ristfor

Hvis De skal have sprøjtet et kontrastmiddel, som indeholder jod, ind i Deres blod, for eksempel i forbindelse med en røntgenundersøgelse eller scanning, skal De stoppe med at tage Ristfor forud for eller på tidspunktet for injektionen. Lægen vil beslutte, hvornår De skal stoppe behandlingen med Ristfor, og hvornår De kan genoptage den igen.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. De skal eventuelt have kontrolleret Deres blodsukker eller Deres nyrefunktion hyppigere, eller lægen kan ændre Deres dosis af Ristfor. Det er især vigtigt, at De nævner følgende:

- Medicin (der tages gennem munden, som inhalation eller injektion), som anvendes til behandling af sygdomme, der kan medføre betændelsestilstande, som astma og gigt (kortikosteroider).
- Medicin, som øger urinproduktionen (vanddrivende medicin).
- Lægemidler mod smerter og betændelseslignende tilstande (NSAID'er og COX-2-hæmmere, såsom ibuprofen og celecoxib).
- Visse lægemidler, der nedsætter blodtrykket (ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister).
- Særlig medicin til behandling af bronkial astma (beta-sympatomimetika).
- Jodholdige kontraststoffer eller medicin, der indeholder alkohol.
- Visse typer medicin, der anvendes til at behandle maveproblemer, fx cimetidin.
- Ranolazin, et lægemiddel til behandling af brystmerter (angina pectoris).
- Dolutegravir, et lægemiddel til behandling af hiv-infektion.
- Vandetanib, et lægemiddel til behandling af en særlig type kræft i skjoldbruskkirtlen (medullær thyroideacancer).
- Digoxin (til behandling af uregelmæssig hjerterytmte og andre hjerteproblemer). Det kan være nødvendigt at kontrollere indholdet af digoxin i Deres blod, hvis De tager Ristfor.

Brug af Ristfor sammen med alkohol

De skal undgå at indtage store mængder alkohol, mens De er i behandling med Ristfor, da det kan øge risikoen for laktacidose (se punktet "Advarsler og forsigtighedsregler").

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel. De må ikke tage dette lægemiddel under graviditet, eller hvis De ammer. Se punkt 2, **Tag ikke Ristfor**.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at køre bil eller bruge maskiner. Svimmelhed og døsigthed er dog set i forbindelse med sitagliptin, hvilket kan påvirke Deres evne til at køre bil eller bruge maskiner.

Det kan medføre lavt blodsukker (hypoglykæmi), hvis medicin af typen sulfonylurinstof eller insulin tages sammen med dette lægemiddel. Dette kan påvirke Deres evne til at køre bil og bruge maskiner, eller hvis De arbejder uden sikkert fodfæste.

3. Sådan skal De tage Ristfor

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- Tag en tablet:
 - to gange dagligt gennem munden.
 - sammen med et måltid for at undgå at få problemer med maven.
- Det kan være nødvendigt, at lægen øger dosis for at kontrollere Deres blodsukker.
- Hvis De har nedsat nyrefunktion, vil lægen eventuelt ordinere en lavere dosis.

De bør fortsætte med den diæt, som blev anbefalet af Deres læge under behandlingen med Ristfor, og sørge for, at indtagelsen af kulhydrater fordeles jævnt over dagen.

Det er ikke sandsynligt, at dette lægemiddel alene medfører unormalt lavt blodsukker (hypoglykæmi). Når lægemidlet tages sammen med et sulfonylurinstof eller insulin, kan lavt blodsukker forekomme, og Deres læge vil måske nedsætte dosis af sulfonylurinstof eller insulin.

Hvis De har taget for meget Ristfor

Kontakt straks Deres læge, hvis De har taget mere end den foreskrevne dosis af dette lægemiddel. Tag på hospitalet, hvis De får symptomer på laktacidose, fx hvis De fryser eller føler Dem utilpas, får svær kvalme eller opkastning, mavesmerter, uforklarligt vægttab, muskelkramper eller hurtig vejrtrækning (se punktet ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Hvis De har glemt at tage Ristfor

Hvis De glemmer en dosis, så tag den så snart De kommer i tanke om det. Hvis De ikke kommer i tanke om det, før det er tid til næste dosis, skal De springe den glemte dosis over og tage den næste dosis som normalt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis af dette lægemiddel.

Hvis De holder op med at tage Ristfor

Fortsæt med at tage dette lægemiddel så længe Deres læge ordinerer det, så De fortsat kan få hjælp til at kontrollere Deres blodsukker. De må ikke holde op med at tage lægemidlet uden at tale med lægen først. Hvis De holder op med at tage Ristfor, kan Deres blodsukker stige igen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

STOP med at tage Ristfor og kontakt straks lægen, hvis De får nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

- Svære og vedvarende smerter i maven, som kan stråle ud i ryggen, med eller uden kvalme og opkastning, da det kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis).

Ristfor kan forårsage en meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 behandlede), men meget alvorlig bivirkning, der kaldes laktacidose (se punktet ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Hvis dette sker for Dem, skal De **omgående stoppe med at tage Ristfor og kontakte læge eller nærmeste hospital**, da laktacidose kan føre til koma.

Hvis De får en alvorlig allergisk reaktion (hyppighed ikke kendt) herunder udslæt, nældefeber, blærer på huden/hudafskalning og hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg, som kan medføre vejtræknings- eller synkebesvær, skal De stoppe med at tage dette lægemiddel og straks kontakte lægen. Lægen vil måske udskrive et lægemiddel til behandling af den allergiske reaktion og et andet lægemiddel mod Deres diabetes.

Nogle patienter, som tager metformin, har oplevet følgende bivirkninger, efter de er startet med sitagliptin:

Almindelige (kan berøre op til 1 ud af 10 behandlede): Lavt blodsukker, kvalme, øget luftafgang fra tarmen, opkastning.

Ikke almindelige (kan berøre op til 1 ud af 100 behandlede): Mavesmerter, diarré, forstoppelse, døsighed.

Nogle patienter har oplevet diarré, kvalme, øget luftafgang fra tarmen, forstoppelse, mavesmerter eller opkastning, når de er startet med at tage sitagliptin og metformin sammen (hyppighed: almindelig).

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget dette lægemiddel sammen med et sulfonylurinstof, fx glimepirid:

Meget almindelig (kan berøre flere end 1 ud af 10 behandlede): Lavt blodsukker.

Almindelig: Forstoppelse.

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget dette lægemiddel sammen med pioglitazon:

Almindelige: Hævede hænder eller ben.

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget Ristfor sammen med insulin:

Meget almindelig: Lavt blodsukker

Ikke almindelige: Tør mund, hovedpine

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger i kliniske studier, når de har taget sitagliptin alene (et af de aktive stoffer i Ristfor) eller ved anvendelse af Ristfor eller sitagliptin efter markedsføring alene eller sammen med anden diabetesmedicin:

Almindelige: Lavt blodsukker, hovedpine, infektion i øvre luftveje, stoppet næse eller snue og ondt i halsen, betændelse i led og de tilgrænsende knogler, smerter i arme eller ben.

Ikke almindelige: Svimmelhed, forstoppelse, kløe.

Sjælden: Nedsat antal blodplader.

Hyppighed ikke kendt: Nyreproblemer (som kan kræve dialyse), opkastning, ledsmerter, muskelsmerter, rygsmerter, interstitiel lungesygdom, bulløs pemfigoid (en type blærer på huden).

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget metformin alene:

Meget almindelige: Kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter og tab af appetit. Disse symptomer kan opstå, når De starter med at tage metformin og forsvinder som regel.

Almindelig: Metalsmag i munden.

Meget sjældne: Nedsat niveau af B₁₂-vitamin, leverbetændelse (hepatitis), nældefeber, rødme af huden (udslæt) eller kløe.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Ristfor efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ristfor indeholder:

- Aktive stoffer: Sitagliptin og metformin. Hver filmovertrukken tablet (tablet) indeholder sitagliptinphosphatmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.
- Øvrige indholdsstoffer: I tabletkernen: Mikrokrystallinsk cellulose (E460), povidon K 29/32 (E1201), natriumlaurilsulfat, og natriumstearylfumarat. Desuden indeholder filmovertrækket: Poly(vinylalkohol), macrogol 3350, talcum (E553b), titandioxid (E171), rød jernoxid ((E172) og sort jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Kapselformet, rød, filmovertrukken tablet med "577" præget på den ene side.

Uigennemsigtig blister (PVC/PE/PVDC og aluminium). Pakninger med 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 filmovertrukne tabletter, multipakning indeholdende 196 (2 x 98) og 168 (2 x 84) filmovertrukne tabletter. Pakning med 50 x 1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosisblistre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

BIOTON S.A.
Macierzysz, ul. Poznańska 12
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polen

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel.: 0800 99-99-000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

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

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

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

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

España
Faes Farma, S.A.
Tel: +34 900 460 153
aweber@faes.es

Polska
BIOTON S.A.
Tel. +48 22 721 40 00
bioinfo@bioton.pl

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

IrelandMerck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija"

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s.r.o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0) 9 804650

info@msd.fi

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

De kan finde yderligere oplysninger om Ristfor på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.