LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ristfor 50 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Ristfor 50 mg/1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ristfor 50 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Yksi tabletti sisältää sitagliptiinifosfaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 50 mg sitagliptiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.

Ristfor 50 mg/1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Yksi tabletti sisältää sitagliptiinifosfaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 50 mg sitagliptiinia, sekä 1000 mg metformiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Ristfor 50 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Kapselinmuotoinen, vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "515".

Ristfor 50 mg/1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Kapselinmuotoinen, punainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "577".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tyypin 2 diabetesta sairastavat aikuiset potilaat:

Ristfor on tarkoitettu parantamaan glukoositasapainoa ruokavalion ja liikunnan ohella, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa metformiinin suurimmalla siedetyllä annoksella yksinään tai kun potilas saa jo sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoitoa.

Ristfor on tarkoitettu sulfonyyliureaan yhdistettynä (kolmen lääkkeen yhdistelmähoito) ruokavalion ja liikunnan ohella potilaille, joiden glukoositasapaino ei korjaudu riittävän hyvin metformiinin ja sulfonyyliurean suurimmalla siedetyllä annoksella.

Ristfor on tarkoitettu kolmen lääkkeen yhdistelmähoitona, PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) -agonistiin (tiatsolidiinidioniin) yhdistettynä, ruokavalion ja liikunnan ohella potilaille, joiden glukoositasapaino ei korjaudu riittävän hyvin metformiinin ja PPARγ-agonistin suurimmalla siedetyllä annoksella.

Ristfor on tarkoitettu parantamaan glukoositasapainoa myös insuliinin lisähoitona (kolmen lääkkeen yhdistelmähoidossa) ruokavalion ja liikunnan ohella, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa pelkästään vakaalla insuliiniannoksella ja metformiinilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus
Hyperglykemian hoidossa Ristforin annos on määritettävä yksilöllisesti potilaan nykyisen hoidon, hoitotehon ja siedettävyyden perusteella, ylittämättä kuitenkaan suositeltua sitagliptiinin enimmäisannosta 100 mg/vrk.

Aikuiset, joiden munuaistoiminta on normaali (GFR ≥ 90 ml/min)

Potilaat, joiden glukoositasapaino ei korjaudu riittävästi pelkällä suurimmalla siedetyllä metformiiniannoksella
Ellei potilaan glukoositasapaino ole korjautunut riittävästi pelkällä metformiinilla, hoito pitäisi aloittaa annoksella, josta potilas saa 50 mg sitagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) ja saman metformiiniannoksen, jota hän on aikaisemmin käyttänyt.

Siirtyminen Ristfor-hoitoon sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoidosta
Jos Ristfor-hoitoon siirrytään sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoidosta, Ristfor pitäisi aloittaa samoilla sitagliptiini- ja metformiiniannoksilla, joita potilas on käyttänyt.

Potilaat, joiden glukoositasapaino ei korjaudu riittävästi metformiinin ja sulfonyyliurean suurimmalla siedetyllä annoksella
Annoksesta pitäisi saada 50 mg sitagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) ja sama metformiiniannos, jota potilas on aikaisemmin käyttänyt. Käytettäessä Ristforia yhdessä sulfonyyliurean kanssa, pienempien sulfonyyliurea-annosten käyttö saattaa olla tarpeen hypoglykemian vaaran pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joiden glukoositasapaino ei korjaudu riittävästi metformiinin ja PPARγ-agonistin suurimmalla siedetyllä annoksella
Annoksesta pitäisi saada 50 mg sitagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) ja sama metformiiniannos, jota potilas on aikaisemmin käyttänyt.

Potilaat, joiden glukoositasapaino ei korjaudu riittävästi insuliinilla ja metformiinin suurimmalla siedetyllä annoksella
Annoksesta pitäisi saada 50 mg sitagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) ja sama metformiiniannos, jota potilas on aikaisemmin käyttänyt. Kun Ristforia käytetään yhdessä insuliinin kanssa, insuliiniannosta voi olla tarpeen pienentää hypoglykemian vaaran vähentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Erilaisia metformiiniannoksia varten Ristforia on saatavana tabletteina, jotka sisältävät 50 mg sitagliptiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia tai 50 mg sitagliptiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

Potilaiden tulee jatkaa suositellun ruokavalion noudattamista jakaen hiilihydraattien saanti tasaisesti pitkin päivää.

Erityisryhmät
Munuaisten vajaatoiminta
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulusten suodatusnopeus [GFR] ≥ 60 ml/min). GFR-arvo on arvioitava ennen metformiinia sisältävien valmisteiden käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa sen jälkeen. Jos munuaisten vajaatoiminnan etenemisriski on suurentunut tai kyseessä on iäkäs potilas, munuaistoiminta on arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein.

Metformiinin enimmäisvuorokausiannos on hyvä jakaa 2–3 annokseen vuorokaudessa. Jos potilaan GFR-arvo on < 60 ml/min, maitohappoasidoosin riskiä mahdollisesti suurentavat tekijät (ks. kohta 4.4) on käytävä läpi ennen kuin metformiinihoidon aloittamista harkitaan.

Mikäli Ristfor-valmisteesta ei ole saatavilla asianmukaista vahvuutta, vaikuttavia aineita on käytettävä erillisinä valmisteina kiinteän yhdistelmävalmisteen sijasta.

GFR, ml/min	**Metformiini**	**Sitagliptiini**
60–89	Enimmäisvuorokausiannos on 3 000 mg. Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.	Enimmäisvuorokausiannos on 100 mg.
45–59	Enimmäisvuorokausiannos on 2 000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Enimmäisvuorokausiannos on 100 mg.
30–44	Enimmäisvuorokausiannos on 1 000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Enimmäisvuorokausiannos on 50 mg.
< 30	Metformiini on vasta-aiheinen.	Enimmäisvuorokausiannos on 25 mg.

Maksan vajaatoiminta
Ristfor-hoitoa ei saa antaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat
Ristforin käytössä on noudatettava varovaisuutta ikääntyvien potilaiden hoidossa, koska metformiini ja sitagliptiini erittyvät munuaisten kautta. Munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti metformiiniin liittyvän maitohappoasidoosin välttämiseksi, erityisesti iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat
Ristfor-valmistetta ei pidä käyttää 10–17 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon riittämättömän tehon vuoksi. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2. Ristfor-valmistetta ei ole tutkittu alle 10-vuotiailla pediatrisilla potilailla.

Antotapa
Ristfor tulee ottaa kahdesti vuorokaudessa ruokailun yhteydessä metformiinin käyttöön liittyvien maha-suolikanavan haittavaikutusten vähentämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Ristforin käyttö on vasta-aiheinen potilaille, joilla on todettu:

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)
- akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- diabeettisen kooman esivaihe (prekooma)
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR< 30ml/min) (ks. kohta 4.4)
- jokin akuutti tila, joka voi vaikuttaa munuaisten toimintaan, kuten:
  - kuivuminen
  - vaikea infektio
  - sokki
  - suonensisäisesti annetut jodipitoiset varjoaineet (ks. kohta 4.4)
- akuutti tai krooninen sairaus, joka voi aiheuttaa kudoshypoksiaa, kuten:
  - sydämen vajaatoiminta tai hengitysvajaus
  - hiljattain sairastettu sydäninfarkti
  - sokki
- maksan vajaatoiminta
- akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi

- imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä
Ristforia ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa, eikä sitä saa käyttää diabeettisen ketoasidoosin hoidossa.

Akuutti haimatulehdus
DPP-4:n estäjien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen riski. Potilaille tulee kertoa akuutin haimatulehduksen tyypillisestä oireesta: jatkuva, voimakas vatsakipu. Haimatulehduksen on todettu hävinneen, kun sitagliptiinin käyttö on lopetettu (tukihoidon kanssa tai ilman sitä), mutta hyvin harvoja nekrotisoivia tai hemorragisia haimatulehduksia ja/tai kuolemia on raportoitu. Jos haimatulehdusta epäillään, Ristforin ja muiden sitä mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden käyttö tulee lopettaa. Jos akuutin haimatulehduksen diagnoosi on varmistunut, Ristfor-hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aiemmin ollut haimatulehdus.

Maitohappoasidoosi
Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen mutta vakava metabolinen komplikaatio, jota ilmenee useimmiten munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä tai kardiorespiratorisen sairauden tai sepsiksen yhteydessä. Munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä metformiinia kertyy elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Nestehukan (vaikea oksentelu tai ripuli, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä metformiinin käyttö on tauotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpainelääkkeiden, diureettien ja tulehduskipulääkkeiden) käyttö on aloitettava varoen. Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkittynyt paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia potentiaalisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaille ja/tai hoitajille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyyppioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyy kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava metformiinin käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH (< 7,35), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhde.

Munuaistoiminta
GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen (ks. kohta 4.2). Ristfor on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on tauotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila (ks. kohta 4.3).

Hypoglykemia
Kun Ristforia annetaan yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voivat potilaat olla hypoglykemiavaarassa. Siksi sulfonyyliurea- tai insuliiniannoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

Yliherkkyysreaktiot
Sitagliptiinia saaneilla potilailla on raportoitu vakavia yliherkkyysreaktioita lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön. Näitä reaktioita ovat mm. anafylaksia, angioedeema sekä eksfoliatiiviset ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndrooma. Reaktiot ilmenivät ensimmäisen kolmen kuukauden kuluessa sitagliptiinihoidon aloittamisesta, joskus jopa ensimmäisen annoksen jälkeen. Jos yliherkkyysreaktiota epäillään, Ristfor-hoito on keskeytettävä, tapahtuman muut mahdolliset syyt selvitettävä ja aloitettava vaihtoehtoinen diabeteslääkitys (ks. kohta 4.8).

Rakkulainen pemfigoidi
DPP-4:n estäjiä, mukaan lukien sitagliptiinia, saaneilla potilailla on raportoitu rakkulaista pemfigoidia lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön. Jos rakkulaista pemfigoidia epäillään, Ristfor-hoito on keskeytettävä.

Leikkaushoito
Ristfor-hoito on tauotettava yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalianestesiassa tehtävän leikkauksen yhteydessä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai peroraalisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

Jodivarjoaineiden anto
Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa metformiinin kumuloitumiseen ja maitohappoasidoosin riskin suurenemiseen. Ristfor-hoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Kliinisen tilan muutokset potilailla, joiden tyypin 2 diabetes on aiemmin ollut hyvässä hoitotasapainossa
Jos potilaalla, jonka tyypin 2 diabetes on aikaisemmin pysynyt Ristfor-hoidolla hyvässä hoitotasapainossa, todetaan laboratorioarvojen poikkeavuuksia tai kliininen sairaus (varsinkin jokin epämääräinen ja vaikeasti määritettävä tila), on aloitettava heti tutkimukset ketoasidoosin tai maitohappoasidoosin toteamiseksi. Tutkimuksiin on liitettävä seerumin elektrolyyttien ja ketoaineiden, veren glukoosin ja tarvittaessa veren pH:n sekä laktaatti-, pyruvaatti- ja metformiinipitoisuuksien määritykset. Jos jompikumpi asidoosimuoto todetaan, lääkitys on heti lopetettava ja aloitettava korjaavat hoitotoimenpiteet.

B_{12}-vitamiinin puutos
Metformiini voi pienentää B_{12}-vitamiinin pitoisuutta seerumissa. B_{12}-vitamiinin pitoisuuden pienuuden riski suurenee metformiiniannoksen suurentuessa, hoidon pitkittyessä ja/tai jos potilaalla on riskitekijöitä, joiden tiedetään aiheuttavan B_{12}-vitamiinin puutosta. Jos potilaalla epäillään B_{12}-vitamiinin puutosta (esimerkiksi anemian tai neuropatian yhteydessä), B_{12}-vitamiinin pitoisuuksia seerumissa on seurattava. B_{12}-vitamiinin pitoisuuksien säännöllinen seuranta voi olla tarpeen, jos potilaalla on B_{12}-vitamiinin puutoksen riskitekijöitä. Metformiinihoitoa on jatkettava niin kauan kuin se on hyvin siedetty eikä sille ole vasta-aiheita, ja B_{12}-vitamiinin puutoksen yhteydessä on tarjottava asianmukaista korjaavaa hoitoa voimassa olevien hoitosuositusten mukaisesti.

Natrium
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sitagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa) ja metformiinin (1000 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen toistuva annostelu tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille ei muuttanut merkittävästi sitagliptiinin eikä metformiinin farmakokinetiikkaa.

Ristforista ei ole tehty farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Niitä on kuitenkin tehty molemmista vaikuttavista aineista, sitagliptiinista ja metformiinista.

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Alkoholi
Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohappoasidoosin riski etenkin paaston, vajaaravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Jodivarjoaineet
Ristfor-hoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Varotoimia vaativat yhdistelmät
Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Tällaisia ovat esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, myös selektiiviset syklo-oksigenaasi [COX] II:n estäjät, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, etenkin loop-diureetit. Munuaistoiminnan tarkka seuranta on tarpeen, jos tällaisia valmisteita otetaan käyttöön tai käytetään yhdessä metformiinin kanssa.

Systeeminen metformiinialtistus saattaa suurentua ja maitohappoasidoosin riski suurentua, jos käytetään samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka häiritsevät munuaistubuluksissa kuljetusmekanismeja, jotka ovat osallisina myös metformiinin eliminoitumisessa munuaisten kautta (esim. orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2:n [OCT2] tai monilääke- ja toksisten aineiden ekstruusioproteiinin [MATE] estäjät, kuten ranolatsiini, vandetanibi, dolutegraviiri ja simetidiini). Samanaikaisen käytön hyödyt ja riskit on arvioitava. Jos tällaisia valmisteita annetaan samanaikaisesti, glukoositasapainoa on seurattava tarkoin ja annostuksen muuttamista suositellulla annosalueella ja diabeteslääkityksen muuttamista on harkittava.

Glukokortikoideilla (systeemiset ja paikalliset), beeta-2-agonisteilla ja diureeteilla on luontainen veren glukoosipitoisuutta suurentava vaikutus. Tästä on kerrottava potilaille, ja glukoosiarvoja on seurattava tavanomaista tiheämmin, erityisesti kun hoito näillä lääkkeillä aloitetaan. Diabeteslääkkeen annosta on muutettava tarvittaessa näiden lääkkeiden käytön aikana sekä käytön lopettamisen yhteydessä.

ACE:n estäjät voivat pienentää veren glukoosipitoisuutta. Diabeteslääkkeen annosta on muutettava tarvittaessa näiden lääkkeiden käytön aikana ja niiden käytön lopettamisen yhteydessä.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset sitagliptiiniin
Alla esitetyt kliinisten ja *in vitro* -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten vaara on pieni käytettäessä sitagliptiinia samanaikaisesti muiden lääkeaineiden kanssa.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että sitagliptiinin vähäisestä metaboliasta vastaa pääasiallisesti CYP3A4-entsyymi yhdessä CYP2C8-entsyymin kanssa. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, metabolialla, myös CYP3A4-välitteisellä metabolialla, on vain vähäinen merkitys sitagliptiinin poistumisessa elimistöstä. Metabolian rooli sitagliptiinin eliminoitumisessa voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Siksi on mahdollista, että voimakkaat CYP3A4:n estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, klaritromysiini) voivat muuttaa sitagliptiinin farmakokinetiikkaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai ESRD-potilailla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty kliinistä tutkimusta, jossa olisi arvioitu voimakkaiden CYP3A4:n estäjien vaikutuksia.

Kuljetusproteiineja koskevat tutkimukset osoittivat *in vitro*, että sitagliptiini on P-glykoproteiinin ja orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (OAT3:n) substraatti. Probenesidi esti sitagliptiinin OAT3-välitteistä kuljetusta *in vitro*, vaikka kliinisesti merkittävien interaktioiden vaaraa pidetään pienenä. OAT3:n estäjien samanaikaista antamista ei ole tutkittu *in vivo*.

Siklosporiini: Siklosporiinin, voimakkaan P-glykoproteiinin estäjän, vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan selvitettiin yhdessä tutkimuksessa. Kun 100 mg sitagliptiinia ja 600 mg siklosporiinia annettiin samanaikaisesti kerta-annoksina suun kautta, suureni sitagliptiinin AUC-arvo noin 29 % ja C_{max}-arvo noin 68 %. Näiden sitagliptiinin farmakokinetiikassa tapahtuvien muutosten ei katsottu olevan kliinisesti merkittäviä. Myöskään sitagliptiinin munuaispuhdistuma ei muuttunut merkittävästi. Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei siten ole odotettavissa muiden P-glykoproteiinin estäjien kanssa.

Sitagliptiinin vaikutukset muihin lääkeaineisiin
Digoksiini: Sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa. Kun 0,25 mg digoksiinia ja 100 mg sitagliptiinia annettiin samanaikaisesti päivittäin 10 vuorokauden ajan, digoksiinin AUC-arvo plasmassa suureni keskimäärin 11 % ja plasman C_{max}-arvo keskimäärin 18 %. Digoksiiniannoksen muuttamista ei suositella. Potilaiden, joilla on digoksiinimyrkytyksen vaara, vointia tulisi kuitenkin seurata, kun sitagliptiinia ja digoksiinia annetaan samanaikaisesti.

In vitro -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitagliptiini ei estä eikä indusoi CYP450-isoentsyymejä. Kliinisissä tutkimuksissa sitagliptiini ei muuttanut merkittävästi metformiinin, glibenklamidin, simvastatiinin, rosiglitatsonin, varfariinin eikä oraalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaa. Tämä osoittaa *in vivo*, että sitagliptiinin yhteisvaikutukset CYP3A4:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n ja orgaanisten kationien kuljettajan (OCT) substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä. Sitagliptiini voi olla P-glykoproteiinin heikko estäjä *in vivo*.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Sitagliptiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suuria sitagliptiiniannoksia käytettäessä (ks. kohta 5.3).

Rajallisten tietojen perusteella metformiinin käyttöön raskaana oleville naisille ei liity suurentunutta synnynnäisten epämuodostumien vaaraa. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu viitteitä metformiinin haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Ristforia ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos potilas toivoo tulevansa tai tulee raskaaksi käytön aikana, on hoito keskeytettävä ja vaihdettava insuliinihoitoon mahdollisimman pian.

Imetys
Tämän lääkevalmisteen vaikuttavien aineiden yhdistelmää ei ole tutkittu imettävillä eläimillä. Kun vaikuttavia aineita on tutkittu erikseen, sekä sitagliptiinin että metformiinin on todettu erittyvän imettävien rottien maitoon. Metformiini erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö sitagliptiini ihmisen rintamaitoon. Siksi imettävien naisten ei pidä käyttää Ristforia (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys
Eläinkokeista saadut tiedot eivät viittaa siihen, että sitagliptiini vaikuttaisi urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen. Tiedot vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen puuttuvat.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ristfor-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn. Autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että sitagliptiinin käytön aikana on todettu heitehuimausta ja uneliaisuutta.

Potilaita tulee lisäksi varoittaa hypoglykemian mahdollisuudesta, kun Ristforia käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto
Ristfor-tableteilla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia, mutta Ristforin biologinen samanarvoisuus on osoitettu samanaikaisesti annettujen sitagliptiinin ja metformiinin kanssa (ks. kohta 5.2). Vakavia haittavaikutuksia on raportoitu, mukaan lukien haimatulehdusta ja yliherkkyysreaktioita. Hypoglykemiaa on raportoitu yhteiskäytössä sulfonyyliurean (13,8 %) ja insuliinin (10,9 %) kanssa.

Haittavaikutustaulukko

Sitagliptiini ja metformiini

Haittavaikutukset luetellaan seuraavassa elinryhmittäin ja absoluuttisen esiintyvyyden mukaan MedDRA-suositusten mukaisia termejä käyttäen (taulukko 1). Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutusten esiintymistiheys plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa pelkällä sitagliptiinilla ja metformiinilla sekä lääkevalmisteen tultua markkinoille

Haittavaikutus	**Haittavaikutuksen esiintymistiheys**
Veri ja imukudos	
trombosytopenia	Harvinainen
Immuunijärjestelmä	
yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot[*,†]	Esiintymistiheys tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
hypoglykemia[†]	Yleinen
pienentynyt B_{12}-vitamiinin pitoisuus / B_{12}-vitamiinin puutos[†]	Yleinen
Hermosto	
uneliaisuus	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
interstitiaalinen keuhkosairaus[*]	Esiintymistiheys tuntematon
Ruoansulatuselimistö	
ripuli	Melko harvinainen
pahoinvointi	Yleinen
ilmavaivat	Yleinen
ummetus	Melko harvinainen
ylävatsakipu	Melko harvinainen
oksentelu	Yleinen
akuutti haimatulehdus[*,†,‡]	Esiintymistiheys tuntematon
fataali ja ei-fataali hemorraginen ja nekrotisoiva haimatulehdus[*,†]	Esiintymistiheys tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	
kutina[*]	Melko harvinainen
angioedeema[*,†]	Esiintymistiheys tuntematon
ihottuma[*,†]	Esiintymistiheys tuntematon
nokkosihottuma[*,†]	Esiintymistiheys tuntematon
ihon vaskuliitti[*,†]	Esiintymistiheys tuntematon
eksfoliatiiviset ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndrooma[*,†]	Esiintymistiheys tuntematon
rakkulainen pemfigoidi[*]	Esiintymistiheys tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	
nivelsärky[*]	Esiintymistiheys tuntematon

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintymistiheys
lihassärky*	Esiintymistiheys tuntematon
raajojen särky*	Esiintymistiheys tuntematon
selkäsärky*	Esiintymistiheys tuntematon
artropatia*	Esiintymistiheys tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	
heikentynyt munuaisten toiminta*	Esiintymistiheys tuntematon
äkillinen munuaisten vajaatoiminta*	Esiintymistiheys tuntematon

* Haittavaikutukset todettiin lääkevalmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.
† Ks. kohta 4.4.
‡Ks. jäljempänä *Kardiovaskulaarista turvallisuutta kartoittava tutkimus (TECOS)*.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus
Joitain haittavaikutuksia todettiin useammin tutkimuksissa, joissa annettiin sitagliptiinia ja metformiinia yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa, kuin pelkästään sitagliptiinilla ja metformiinilla tehdyissä tutkimuksissa. Näitä haittavaikutuksia olivat hypoglykemia (esiintymistiheys hyvin yleinen yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa), ummetus (yleinen sulfonyyliurean kanssa), perifeerinen turvotus (yleinen pioglitatsonin kanssa) ja päänsärky sekä suun kuivuminen (melko harvinaisia insuliinin kanssa).

Sitagliptiini
Tutkimuksissa, joissa sitagliptiinia 100 mg kerran vuorokaudessa yksin annettuna verrattiin plaseboon, haittavaikutuksina raportoitiin päänsärky, hypoglykemia, ummetus ja heitehuimaus.

Näillä potilailla raportoitiin haittatapahtumia, joiden syy-yhteyttä lääkkeeseen ei ollut vahvistettu ja joita esiintyi vähintään 5 %:lla kaikista potilaista. Näitä olivat ylähengitystieinfektio ja nasofaryngiitti. Lisäksi raportoitiin artroosia ja raajojen särkyä, joiden esiintymistiheys oli melko harvinainen (sitagliptiinia saaneilla > 0,5 % suurempi kuin vertailuryhmässä).

Metformiini
Ruoansulatuskanavan oireita raportoitiin hyvin yleisesti metformiinilla kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Ruoansulatuskanavan oireita kuten pahoinvointia, oksentelua, ripulia, vatsakipua ja ruokahaluttomuutta esiintyy yleisimmin hoitoa aloitettaessa ja ne häviävät useimmiten itsestään. Muita metformiinin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia ovat metallin maku suussa (yleinen), maitohappoasidoosi, maksan toimintahäiriöt, maksatulehdus, nokkosihottuma, punoitus ja kutina (hyvin harvinaisia). Esiintymistiheydet perustuvat EU-alueella käytössä olevien metformiinin valmisteyhteenvetotekstien tietoihin.

Pediatriset potilaat
Tyypin 2 diabetesta sairastavilla 10–17-vuotiailla pediatrisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmän haittavaikutusprofiili oli yleisesti ottaen vertailukelpoinen aikuisilla havaittuun. Pediatrisilla potilailla, jotka käyttivät tai eivät käyttäneet insuliinia taustahoitona, sitagliptiinin käyttöön liittyi suurentunut hypoglykemiariski.

Kardiovaskulaarista turvallisuutta kartoittava tutkimus (TECOS)
TECOS-tutkimuksen (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) lähtöryhmien mukaisessa (intention-to-treat, ITT) potilasjoukossa oli mukana 7332 potilasta, jotka saivat sitagliptiinia 100 mg vuorokaudessa (tai 50 mg/vrk, jos lähtötilanteen eGFR-arvo oli $\geq 30 - < 50$ ml/min/1,73 m^2), ja 7339 potilasta, jotka saivat plaseboa. Kumpikin hoito lisättiin tavanomaiseen hoitoon, joka tähtäsi paikallisten hoitosuositusten mukaisiin HbA_{1c}:n ja kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden tavoitteisiin. Vakavien haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuus oli sitagliptiinia saaneilla potilailla samanlainen kuin plaseboa saaneilla potilailla.

Lähtöryhmien mukaisessa (ITT) potilasjoukossa vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus potilailla, jotka käyttivät lähtötilanteessa insuliinia ja/tai sulfonyyliureaa, oli sitagliptiiniryhmässä 2,7 % ja

plaseboryhmässä 2,5 %. Potilailla, jotka eivät käyttäneet lähtötilanteessa insuliinia ja/tai sulfonyyliureaa, vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus oli sitagliptiiniryhmässä 1,0 % ja plaseboryhmässä 0,7 %. Vahvistettujen haimatulehdustapahtumien ilmaantuvuus oli sitagliptiiniryhmässä 0,3 % ja plaseboryhmässä 0,2 %.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä tutkittavia, sitagliptiinia annettiin jopa 800 mg:n kerta-annoksina. Yhdessä tutkimuksessa 800 mg:n sitagliptiiniannokseen liittyi hyvin vähäinen QTc-ajan piteneminen, jolla ei katsottu olevan kliinistä merkitystä. Yli 800 mg:n annoksista ei ole kokemusta kliinisissä tutkimuksissa. Toistuvaisannoksilla tehdyissä faasin I tutkimuksissa ei havaittu annokseen liittyviä kliinisiä haittavaikutuksia, kun sitagliptiinia annettiin enintään 600 mg/vrk enintään 10 vuorokauden ajan ja 400 mg/vrk enintään 28 vuorokauden ajan.

Metformiinin suuri yliannos (tai muut samanaikaiset maitohappoasidoosin riskitekijät) voi johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätapaus, joka vaatii kiireellistä sairaalahoitoa. Laktaatti ja metformiini voidaan poistaa elimistöstä tehokkaimmin hemodialyysin avulla.

Kliinisissä tutkimuksissa noin 13,5 % annoksesta poistui 3–4 tuntia kestäneen hemodialyysin aikana. Pitkitettyä hemodialyysiä voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua. Ei tiedetä, poistuuko sitagliptiini peritoneaalidialyysissä.

Yliannostustapauksissa on perusteltua aloittaa tavanomaiset tukitoimenpiteet, esimerkiksi poistaa imeytymätön lääkeaine ruoansulatuskanavasta, tarkkailla potilaan tilaa (mm. EKG-rekisteröinnin avulla) ja käynnistää tarvittaessa tukihoitotoimenpiteet.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, Oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD07

Ristfor auttaa parantamaan tyypin 2 diabetesta sairastavan potilaan glukoositasapainoa yhdistämällä kaksi veren glukoosipitoisuutta pienentävää lääkeainetta, joiden vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan: sitagliptiinifosfaatin, joka on dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4:n) estäjä, ja metformiinihydrokloridin, joka kuuluu biguanidien ryhmään.

Sitagliptiini
Vaikutusmekanismi
Sitagliptiinifosfaatti on suun kautta annettava, voimakas ja erittäin selektiivinen dipeptidyylipeptidaasi 4 (DPP-4) -entsyymin estäjä, joka on tarkoitettu tyypin 2 diabeteksen hoitoon. DPP-4-estäjien ryhmään kuuluvien lääkeaineiden teho perustuu niiden inkretiinien määrää suurentavaan vaikutukseen. Estämällä DPP-4-entsyymin toimintaa sitagliptiini suurentaa kahden tunnetun aktiivisen inkretiinihormonin, glukagonin kaltaisen peptidi-1:n (glucagon-like peptide-1, GLP-1) ja glukoosista riippuvaisen insulinotrooppisen polypeptidin (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP), pitoisuuksia. Inkretiinit ovat osa endogeenista järjestelmää, joka osallistuu elimistön glukoositasapainon fysiologiseen säätelyyn. Kun veren glukoosipitoisuus on normaali tai suurentunut, GLP-1 ja GIP lisäävät insuliinin tuotantoa ja vapautumista haiman beetasoluista. Lisäksi

GLP-1 vähentää glukagonin eritystä haiman alfasoluista, mikä vähentää maksan glukoosintuotantoa. Kun veren glukoosipitoisuus on alhainen, GLP-1 ja GIP eivät lisää insuliinin vapautumista eivätkä vähennä glukagonin eritystä. Sitagliptiini on voimakas ja erittäin selektiivinen DPP-4-entsyymin estäjä eikä estä tälle läheistä sukua olevien DPP-8- ja DPP-9-entsyymien toimintaa terapeuttisina pitoisuuksina. Sitagliptiinilla on erilainen kemiallinen rakenne ja farmakologinen vaikutus kuin GLP-1-analogeilla, insuliinilla, sulfonyyliureoilla tai meglitinideillä, biguanideilla, PPARγ- (peroxisome proliferator-activated gamma) agonisteilla, alfa-glukosidaasin estäjillä ja amyliinianalogeilla.

Terveillä tutkittavilla tehdyssä kahden vuorokauden tutkimuksessa yksinään annettu sitagliptiini suurensi aktiivisen GLP-1:n pitoisuutta, kun taas metformiini yksinään suurensi aktiivisen GLP-1:n pitoisuutta ja GLP-1:n kokonaispitoisuutta samassa määrin. Yhtäaikaa annettaessa sitagliptiinilla ja metformiinilla oli additiivinen vaikutus aktiivisen GLP-1:n pitoisuuksiin. Sitagliptiini suurensi aktiivisen GIP:n pitoisuutta, mutta metformiinilla ei ollut vastaavaa vaikutusta.

Kliininen teho ja turvallisuus
Kaiken kaikkiaan sitagliptiini paransi glukoositasapainoa, kun sitä käytettiin yksin tai yhdistelmähoitona tyypin 2 diabetesta sairastaville aikuisille potilaille.

Kliinisissä tutkimuksissa ainoana lääkkeenä annettu sitagliptiini paransi glukoositasapainoa ja laski merkittävästi hemoglobiini A_{1c} -arvoa (HbA_{1c}) sekä glukoosin paastoarvoja ja aterianjälkeisiä arvoja. Plasman glukoosin paastoarvojen lasku todettiin kolmen viikon kuluttua tehdyssä ensimmäisessä paastoarvojen mittauksessa. Hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin plaseboa saaneilla. Sitagliptiinihoitoa saaneiden potilaiden paino ei noussut lähtötasosta. Beetasolutoimintaa kuvaavien sijaismuuttujien paranemista todettiin. Näitä olivat HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), proinsuliini-insuliini-suhde ja beetasolujen reaktioherkkyyden määritys ateriarasituskokeella (meal tolerance test), jossa näytteet otettiin tiheästi.

<u>Tutkimukset sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmästä</u>
Yhdessä plasebokontrolloidussa 24 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin metformiinihoitoon lisätyn sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta, sitagliptiini paransi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä merkittävästi plaseboon verrattuna. Painon muutos lähtötasosta oli samaa luokkaa sekä sitagliptiinia että plaseboa saaneilla potilailla. Tässä tutkimuksessa hypoglykemiaa raportoitiin esiintyneen yhtä paljon sitagliptiinia ja plaseboa saaneilla potilailla.

24 viikkoa kestäneessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa potilaille annettiin aloitushoitona sitagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa) ja metformiinin (500 mg tai 1000 mg kahdesti vuorokaudessa) yhdistelmähoitoa. Yhdistelmähoito paransi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä verrattuna sitagliptiiniin ja metformiiniin yksin annettuna. Paino laski sitagliptiinia yhdessä metformiinin kanssa saaneilla potilailla saman verran kuin pelkkää metformiinia tai plaseboa saaneilla potilailla; pelkkää sitagliptiinia saaneiden potilaiden paino ei muuttunut lähtötasosta. Hypoglykemiaa esiintyi saman verran kaikissa hoitoryhmissä.

<u>Tutkimus sitagliptiinin, metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmästä</u>
Plasebokontrolloidussa 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä glimepiridiin (joko yksinään tai yhdessä metformiinin kanssa). Sitagliptiinin lisääminen glimepiridiin ja metformiiniin paransi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä. Sitagliptiinia saaneiden potilaiden paino nousi hiukan (+ 1,1 kg) plaseboa saaneisiin potilaisiin verrattuina.

<u>Tutkimus sitagliptiinin, metformiinin ja PPARγ-agonistin yhdistelmästä</u>
Plasebokontrolloidussa 26 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmähoitoon lisätyn sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta. Sitagliptiinin lisääminen pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmään paransi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä. Painon muutos lähtötasosta oli sitagliptiinia saaneilla potilailla samaa luokkaa kuin plaseboa saaneilla. Myös hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinia saaneilla

potilailla samassa määrin kuin plaseboa saaneilla.

Tutkimus sitagliptiinin, metformiinin ja insuliinin yhdistelmästä
Plasebokontrolloidussa 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin insuliiniin (vakaa annos vähintään 10 viikon ajan) lisätyn sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa), metformiinin kanssa tai ilman sitä (vähintään 1500 mg), tehoa ja turvallisuutta. Sekoiteinsuliinin keskimääräinen vuorokausiannos potilaille oli 70,9 yksikköä vuorokaudessa. Keskipitkä- tai pitkävaikutteisen insuliinin keskimääräinen vuorokausiannos potilaille oli 44,3 yksikköä. Taulukossa 2 on niiden potilaiden tiedot, jotka saivat myös metformiinia (73 % potilaista). Sitagliptiinin lisääminen hoitoon paransi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä. Potilaiden paino ei muuttunut merkittävästi lähtötasosta kummassakaan ryhmässä.

Taulukko 2: HbA_{1c}-arvot plasebokontrolloiduissa sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoitotutkimuksissa*

Tutkimus	Lähtötason keskimääräinen HbA_{1c}-arvo (%)	HbA_{1c}-arvon keskimääräinen muutos (%) lähtötasosta	Plasebokorjattu HbA_{1c}-arvon keskimääräinen muutos (%) (95 % CI)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättynä metformiinihoitoon‖ (n = 453)	8,0	−0,7†	−0,7†,‡ (−0,8, −0,5)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättynä glimepiridi- + metformiinihoitoon‖ (n = 115)	8,3	−0,6†	−0,9†,‡ (−1,1, −0,7)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättynä pioglitatsoni- + metformiinihoitoon¶ (n = 152)	8,8	−1,2†	−0,7†,‡ (−1,0, −0,5)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättynä insuliini- + metformiinihoitoon‖ (n = 223)	8,7	−0,7§	−0,5§,‡ (−0,7, −0,4)
Aloitushoitona (kahdesti vuorokaudessa):‖ Sitagliptiini 50 mg + metformiini 500 mg (n = 183)	8,8	−1,4†	−1,6†,‡ (−1,8, −1,3)
Aloitushoitona (kahdesti vuorokaudessa):‖ Sitagliptiini 50 mg + metformiini 1000 mg (n = 178)	8,8	−1,9†	−2,1†,‡ (−2,3, −1,8)

* Kaikki hoidetut potilaat (an intention-to-treat analysis).
† Keskiarvo (least square means), jossa on otettu huomioon edeltävä antihyperglykeeminen lääkitys ja lähtötilanteen HbA_{1c}-arvo.
‡ $p < 0,001$ verrattuna plaseboon tai plaseboon + yhdistelmähoitoon.
‖ HbA_{1c}-arvo (%) viikolla 24.
¶ HbA_{1c}-arvo (%) viikolla 26.
§ Keskiarvo (least squares mean), jossa on otettu huomioon insuliinin käyttö 1. tutkimuskäynnillä (sekoiteinsuliini vs. muu insuliini (keskipitkä- tai pitkävaikutteinen)) ja lähtötilanteen HbA_{1c}-arvo.

Yhdessä 52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa annetun 100 mg:n sitagliptiiniannoksen tai glipitsidin (sulfonyyliurean) tehoa ja turvallisuutta, kun niitä annettiin metformiinia ainoastaan saaville potilaille, joiden glukoositasapaino ei ollut riittävän hyvin

hallinnassa. Tässä tutkimuksessa sitagliptiini oli yhtä tehokas kuin glipitsidi HbA_{1c}-arvon pienentämisessä (keskimääräinen muutos lähtötasosta −0,7 % viikolla 52, lähtötason HbA_{1c}-arvo noin 7,5 % molemmissa ryhmissä). Vertailuryhmässä käytetty keskimääräinen glipitsidiannos oli 10 mg/vrk, ja noin 40 % potilaista tarvitsi glipitsidiannoksen ≤ 5 mg/vrk koko tutkimuksen ajan. Niiden potilaiden määrä, jotka keskeyttivät hoidon riittämättömän tehon vuoksi, oli kuitenkin suurempi sitagliptiini- kuin glipitsidiryhmässä. Sitagliptiinia saaneilla potilailla todettiin merkittävä keskimääräinen painonlasku lähtötasoon verrattuna (−1,5 kg), kun taas glipitsidiä saaneiden potilaiden paino nousi merkittävästi (+1,1 kg). Tässä tutkimuksessa sitagliptiinihoito paransi ja glipitsidihoito heikensi proinsuliini-insuliini-suhdetta, joka kuvaa insuliinin synteesin ja vapautumisen tehokkuutta. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli sitagliptiiniryhmässä (4,9 %) merkittävästi pienempi kuin glipitsidiryhmässä (32,0 %).

24 viikon pituiseen plasebokontrolloituun tutkimukseen osallistui 660 potilasta. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) insuliinia säästävää tehoa ja turvallisuutta, kun se lisättiin glargiini-insuliiniin yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä (vähintään 1 500 mg) insuliinihoidon tehostamisen aikana. Metformiinia käyttäneiden potilaiden lähtötilanteen HbA_{1c} oli 8,70 % ja lähtötilanteen insuliiniannos oli 37 IU/vrk. Potilaita kehotettiin titraamaan glargiini-insuliinin annos sormenpäästä otettavan paastoglukoosiarvon mukaan. Viikolla 24 metformiinia käyttäneiden potilaiden insuliinin vuorokausiannos oli suurentunut 19 IU/vrk potilailla, jotka saivat sitagliptiinia, ja 24 IU/vrk potilailla, jotka saivat plaseboa. HbA_{1c}-arvo pieneni sitagliptiinia, metformiinia ja insuliinia saaneilla potilailla -1,35 % verrattuna -0,90 %:iin potilailla, jotka saivat plaseboa, metformiinia ja insuliinia, ja ero oli -0,45 % [95 % CI: -0,62, -0,29]. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli 24,9 % potilailla, jotka saivat sitagliptiinia, metformiinia ja insuliinia, ja 37,8 % potilailla, jotka saivat plaseboa, metformiinia ja insuliinia. Ero johtui pääasiassa sellaisten potilaiden suuremmasta osuudesta plaseboryhmässä, joilla oli vähintään 3 hypoglykemiaepisodia (9,1 vs. 19,8 %). Vakavien hypoglykemioiden ilmaantuvuudessa ei ollut eroa.

Metformiini

Vaikutusmekanismi

Metformiini on biguanidi, joka pienentää veren glukoosipitoisuutta sekä aterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei kiihdytä insuliinin eritystä eikä siten aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiini voi vaikuttaa kolmella tavalla:
- estämällä glukoosin uudismuodostusta ja glykogenolyysiä ja vähentämällä siten maksan glukoosintuotantoa
- lisäämällä kohtalaisesti insuliiniherkkyyttä lihaksissa, mikä tehostaa glukoosin soluunottoa ja hyväksikäyttöä perifeerisissä kudoksissa
- hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistosta.

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin. Metformiini lisää solukalvon spesifisten glukoosin kuljettajaproteiinien (GLUT-1 ja GLUT-4) kuljetuskapasiteettia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Metformiini vaikuttaa suotuisasti ihmisen rasva-aineenvaihduntaan riippumatta sen vaikutuksesta veren glukoosipitoisuuteen. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa keskipitkissä tai pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridiarvoja.

Satunnaistettu seurantatutkimus (UKPDS) on vahvistanut veren glukoosipitoisuuden intensiivisen säätelyn pitkäaikaisen hyödyn tyypin 2 diabeteksessa. Analysoidut tulokset osoittivat, että ylipainoisilla metformiinilla hoidetuilla potilailla, joilla pelkkä ruokavaliohoito oli epäonnistunut:
- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski pieneni merkittävästi metformiiniryhmässä (29,8 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta), p = 0,0023, ja ainoana lääkkeenä sulfonyyliureaa tai insuliinia saaneiden potilaiden yhdistettyihin tuloksiin verrattuna (40,1 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta), p = 0,0034.

- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttinen riski pieneni merkittävästi: metformiini 7,5 tapausta / 1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio 12,7 tapausta / 1000 potilasvuotta, p = 0,017.
- kaikkien kuolemantapausten absoluuttinen riski pieneni merkittävästi: metformiini 13,5 tapausta / 1000 potilasvuotta, pelkällä ruokavaliolla hoidettu ryhmä 20,6 tapausta / 1000 potilasvuotta (p = 0,011) ja ainoana lääkkeenä sulfonyyliureaa tai insuliinia saaneet ryhmät 18,9 tapausta / 1000 potilasvuotta (p = 0,021).
- sydäninfarktin absoluuttinen riski pieneni merkittävästi: metformiini 11 tapausta / 1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio 18 tapausta / 1000 potilasvuotta, (p = 0,01).

TECOS oli satunnaistettu tutkimus, jonka lähtöryhmien mukaisessa (ITT) potilasjoukossa oli mukana 14 671 potilasta, joiden HbA_{1c}-arvo oli ≥ 6,5 - 8,0 % ja joilla oli todettu kardiovaskulaarisairaus. Potilaat saivat sitagliptiinia (7332) 100 mg/vrk (tai 50 mg/vrk, jos lähtötilanteen eGFR-arvo oli ≥ 30 - < 50 ml/min/1,73 m^2) tai plaseboa (7339) yhdistettynä tavanomaiseen hoitoon, joka tähtäsi paikallisten hoitosuositusten mukaisiin HbA_{1c}:n ja kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden tavoitteisiin. Potilaita, joiden eGFR-arvo oli < 30 ml/min/1,73 m^2, ei otettu mukaan tutkimukseen. Tutkimuksen potilasjoukosta 2004 potilasta oli ≥ 75-vuotiaita ja 3324 potilaalla oli munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2).

Tutkimuksen aikana sitagliptiini- ja plaseboryhmien HbA_{1c}-arvojen eron arvioitu keskiarvo (SD) oli 0,29 % (0,01), 95 %:n luottamusväli (CI) (−0,32, −0,27); p < 0,001.

Ensisijainen yhdistetty kardiovaskulaarinen päätetapahtuma oli kardiovaskulaarikuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin, ei-fataalin aivohalvauksen tai epästabiilista angina pectoriksesta johtuneen sairaalahoidon ensimmäinen ilmaantuminen. Toissijaisia kardiovaskulaarisia päätetapahtumia olivat kardiovaskulaarikuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin tai ei-fataalin aivohalvauksen ensimmäinen ilmaantuminen, ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman yksittäisten osioiden ensimmäinen ilmaantuminen, kaikki kuolemansyyt käsittävä kuolleisuus ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuneet sairaalahoidot.

Tavanomaiseen hoitoon yhdistetty sitagliptiini ei lisännyt tyypin 2 diabeetikoiden merkittävien kardiovaskulaaristen haittatapahtumien riskiä eikä sydämen vajaatoiminnasta johtuneen sairaalahoidon riskiä verrattuna tavanomaiseen hoitoon ilman sitagliptiinia 3 vuoden mediaaniseuranta-ajan jälkeen (taulukko 3).

Taulukko 3: Yhdistettyjen kardiovaskulaaristen tapahtumien ja tärkeimpien toissijaisten tapahtumien ilmaantuvuudet

	Sitagliptiini 100 mg		**Plasebo**			
	N (%)	**Ilmaantuvuus / 100 potilasvuotta***	**N (%)**	**Ilmaantuvuus / 100 potilasvuotta***	**Vaarasuhde (HR) (95 % CI)**	**p-arvo†**
Analyysi lähtöryhmien mukaisesta (ITT) potilasjoukosta						
Potilaiden lukumäärä	**7332**		**7339**			
Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma (Kardiovaskulaarikuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivohalvaus tai epästabiilista angina pectoriksesta johtunut sairaalahoito)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001

	Sitagliptiini 100 mg		Plasebo			
	N (%)	Ilmaantuvuus / 100 potilasvuotta*	N (%)	Ilmaantuvuus / 100 potilasvuotta*	Vaarasuhde (HR) (95 % CI)	p-arvo†
Analyysi lähtöryhmien mukaisesta (ITT) potilasjoukosta						
Toissijainen yhdistetty päätetapahtuma (Kardiovaskulaarikuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
Toissijainen tapahtuma						
Kardiovaskulaarikuolema	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Kaikki sydäninfarktit (fataalit ja ei-fataalit)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Kaikki aivohalvaukset (fataalit ja ei-fataalit)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Epästabiilista angina pectoriksesta johtunut sairaalahoito	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Kuolema, kuolemansyystä riippumatta	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Sydämen vajaatoiminnasta johtunut sairaalahoito‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti lasketaan seuraavasti: 100 × (niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla oli ≥ 1 tapahtuma hyväksyttävän altistumisjakson aikana / seuranta-ajan potilasvuosien kokonaismäärä).

† Perustuu alueen mukaan ositettuun Coxin malliin. Yhdistetyissä päätetapahtumissa p-arvot vastaavat vertailukelpoisuutta (non-inferiority) osoittavaa testiä, joka pyrkii osoittamaan, että vaarasuhde on alle 1,3. Kaikissa muissa päätetapahtumissa, p-arvot vastaavat vaarasuhteiden eroa osoittavaa testiä.

‡ Sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon analyysissä otettiin huomioon sydämen vajaatoiminnan esiintyminen lähtötilanteessa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Ristfor-valmisteen käytöstä tyypin 2 diabeteksen hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Lisähoitona käytetyn sitagliptiinin turvallisuutta ja tehoa tyypin 2 diabetesta sairastavilla pediatrisilla potilailla (10–17-vuotiailla), joiden glukoositasapaino joko yhdessä insuliinihoidon kanssa tai ilman insuliinihoitoa annetulla metformiinihoidolla oli riittämätön, arvioitiin kahdessa 54 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa. Sitagliptiinin lisäämistä hoitoon (sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoitona tai sitagliptiinin ja hitaasti vapautuvan (depot) metformiinin yhdistelmähoitona) verrattiin lumelääkkeen lisäämiseen metformiini- tai metformiini-depotvalmiste -hoitoon.

Paremmuus HbA_{1c}-arvon pienenemisen suhteen osoitettiin sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoidolla ja sitagliptiinin ja metformiini-depotvalmisteen yhdistelmähoidolla verrattuna metformiiniin viikon 20 kohdalla näiden kahden tutkimuksen yhdistetyssä analyysissa, mutta yksittäisten tutkimusten tulokset eivät olleet johdonmukaiset. Lisäksi sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoidon tai sitagliptiinin ja metformiini-depotvalmisteen yhdistelmähoidon parempaa tehoa verrattuna metformiiniin ei havaittu viikon 54 kohdalla. Tästä syystä Ristfor-valmistetta ei pidä käyttää 10–17 vuoden ikäisten lasten hoitoon riittämättömän tehon vuoksi (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Ristfor

Terveillä tutkittavilla tehty biologista samanarvoisuutta arvioiva tutkimus osoitti, että Ristfor-

yhdistelmätabletit (sitagliptiini/metformiinihydrokloridi) vastaavat biologisesti erillisinä tabletteina annettua sitagliptiinifosfaatin ja metformiinihydrokloridin yhdistelmää.

Seuraavat tiedot koskevat Ristforin erillisten vaikuttavien aineiden farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Sitagliptiini

Imeytyminen

Kun sitagliptiinia annettiin terveille tutkittaville 100 mg:n annoksena suun kautta, sitagliptiini imeytyi nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa (T_{max}-arvojen mediaani) saavutettiin 1–4 tunnin kuluttua annoksesta, sitagliptiinin keskimääräinen AUC-arvo oli 8,52 μM•h, C_{max}-arvo oli 950 nM. Sitagliptiinin absoluuttinen hyötyosuus on noin 87 %. Samanaikaisesti annettu rasvainen ateria ei vaikuttanut sitagliptiinin farmakokinetiikkaan, joten sitagliptiini voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Sitagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni suhteessa annokseen. C_{max}- ja C_{24h}-arvojen annosvastetta ei pystytty toteamaan (C_{max}-arvo suureni enemmän ja C_{24h}-arvo vähemmän kuin annosvasteisesti).

Jakautuminen

Terveille tutkittaville laskimoon annetun 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen sitagliptiinin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 198 litraa. Vain pieni osa sitagliptiinista (38 %) sitoutuu palautuvasti plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa erittymällä muuttumattomana virtsaan ja vain vähäisessä määrin metaboloitumalla. Noin 79 % sitagliptiinista erittyy muuttumattomana virtsaan.

Suun kautta annetun [^{14}C]-sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 16 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi sitagliptiinin metaboliitteina. Kuutta metaboliittia havaittiin hyvin pieninä määrinä, eikä niillä ole todennäköisesti osuutta sitagliptiinin DPP-4-entsyymin toimintaa estävään vaikutukseen plasmassa. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että sitagliptiinin vähäisestä metaboloitumisesta vastasi ensisijaisesti CYP3A4-entsyymi ja sen ohella CYP2C8-entsyymi.

In vitro -tutkimusten tulokset osoittivat, että sitagliptiini ei ole CYP-isoentsyymien CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eikä 2B6 estäjä eikä CYP3A4:n ja CYP1A2:n induktori.

Eliminaatio

Terveille tutkittaville suun kautta annetun [^{14}C]-sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 100 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen (13 %) tai virtsaan (87 %) viikon kuluessa annoksesta. Näennäinen terminaalinen puoliintumisaika oli suun kautta annetun 100 mg:n sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 12,4 tuntia. Sitagliptiini kumuloituu vain hyvin vähän käytettäessä toistuvaisannoksia. Munuaispuhdistuma oli noin 350 ml/min.

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa erittymällä munuaisten kautta aktiivisen tubulussekreetion välityksellä. Sitagliptiini on ihmisen orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (hOAT-3:n) substraatti, ja tämä proteiini saattaa osallistua sitagliptiinin eliminoitumiseen munuaisissa. hOAT-3-proteiinin kliinistä merkitystä sitagliptiinin kuljetuksessa ei ole vahvistettu. Sitagliptiini on myös P-glykoproteiinin substraatti, ja myös tämä proteiini saattaa toimia sitagliptiinin eliminoitumisen välittäjänä munuaisissa. Siklosporiini, P-glykoproteiinin estäjä, ei kuitenkaan pienentänyt sitagliptiinin munuaispuhdistumaa. Sitagliptiini ei ole orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2:n (OCT2:n), orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 1:n (OAT1:n) eikä kuljetusproteiinien PEPT1 tai PEPT2 substraatti. Sitagliptiini ei estänyt OAT3-välitteistä (IC50 = 160 μM) tai P-glykoproteiinivälitteistä (jopa 250 μM) kuljetusta terapeuttisesti merkityksellisinä plasmapitoisuuksina *in vitro*. Kliinisessä tutkimuksessa sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa, mikä viittaa siihen, että sitagliptiini voi olla P-glykoproteiinin heikko estäjä.

Ominaisuudet eri potilasryhmissä
Sitagliptiinin farmakokinetiikka oli yleisesti samanlainen terveillä tutkittavilla ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta
Sitagliptiinin pienennetyn annoksen (50 mg) farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa kerta-annostutkimuksessa, jossa eriasteista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita verrattiin terveisiin tutkittaviin. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, sekä potilaita, joilla oli hemodialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Lisäksi arvioitiin populaatiofarmakokineettisilla analyyseillä munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia sitagliptiinin farmakokinetiikkaan tyypin 2 diabetesta ja lievää, kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (ESRD mukaan lukien) sairastavilla potilailla.

Vertailuryhmän terveisiin tutkittaviin nähden sitagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni noin 1,2-kertaiseksi lievää munuaisten vajaatoimintaa (GFR ≥ 60 – < 90 ml/min) ja 1,6-kertaiseksi kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (GFR ≥ 45 – < 60 ml/min) sairastavilla potilailla. Tämän suuruiset erot eivät ole kliinisesti merkityksellisiä, joten tällaisilla potilailla annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Sitagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (GFR ≥ 30 – < 45 ml/min) sairastavilla potilailla noin kaksinkertaiseksi ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 30 ml/min) sairastavilla (hemodialyysihoitoa saavat ESRD-potilaat mukaan lukien) noin nelinkertaiseksi. Sitagliptiini poistui vähäisessä määrin hemodialyysissä (13,5 % poistui 3–4 tuntia kestäneessä hemodialyysissä, joka alkoi 4 tunnin kuluttua annoksesta).

Maksan vajaatoiminta
Sitagliptiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä eikä kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pughin pistearvo ≤ 9). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin pistearvo > 9) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinisiä kokemuksia. Koska sitagliptiini kuitenkin eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, vaikean maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan sitagliptiinin farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät potilaat
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella. Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan. Sitagliptiinin pitoisuus plasmassa oli iäkkäillä (65–80-vuotiailla) tutkittavilla noin 19 % suurempi kuin nuoremmilla.

Pediatriset potilaat
Sitagliptiinin (50 mg:n, 100 mg:n tai 200 mg:n kerta-annosten) farmakokinetiikkaa tutkittiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla pediatrisilla potilailla (10–17-vuotiailla). Tässä potilasryhmässä annoksen suhteen korjattu plasman sitagliptiinin AUC-arvo oli noin 18 % pienempi kuin tyypin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla potilailla 100 mg:n annoksella. Sitagliptiinia ei ole tutkittu alle 10-vuotiailla pediatrisilla potilailla.

Muut potilasryhmät
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen, etnisen taustan eikä painoindeksin (BMI) perusteella. Faasin I tutkimusten farmakokineettisistä tiedoista tehdyn analyysin ja faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella näillä ominaisuuksilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan.

<u>Metformiini</u>
Imeytyminen
Maksimipitoisuus (T_{max}) saavutetaan 2,5 tunnissa suun kautta otetun metformiiniannoksen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on terveillä tutkittavilla 500 mg:n metformiinitabletin jälkeen noin 50–60 %. Suun kautta otetun annoksen jälkeen ulosteisiin päätyi imeytymättömänä 20–30 % annoksesta.

Suun kautta otetun metformiinin imeytyminen on epätäydellistä ja saturoituvaa. Metformiinin imeytymisen farmakokinetiikan oletetaan olevan epälineaarista. Tavanomaisia metformiiniannoksia ja annosväliä käytettäessä plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 24–48 tunnissa, ja se on yleensä alle 1 µg/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiinin maksimipitoisuus plasmassa (C_{max}) ei ylittänyt arvoa 5 µg/ml edes enimmäisannoksia käytettäessä.

Ruoka vähentää ja hidastaa jonkin verran metformiinin imeytymistä. 850 mg:n annoksen jälkeen plasman huippupitoisuus pieneni 40 %, AUC-arvo pieneni 25 % ja plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika piteni 35 minuuttia. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Jakautuminen
Sitoutuminen plasman proteiineihin on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Huippupitoisuus veressä on pienempi kuin huippupitoisuus plasmassa, ja se saavutetaan jokseenkin samaan aikaan. Punasolut ovat todennäköisesti toissijainen jakautumistila. Keskimääräinen jakautumistilavuus (V_d) vaihteli välillä 63–276 l.

Biotransformaatio
Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisillä ei ole havaittu metaboliitteja.

Eliminaatio
Metformiinin munuaispuhdistuma on > 400 ml/min, mikä osoittaa, että metformiini eliminoituu glomerulusfiltraation ja tubulussekreetion kautta. Suun kautta annetun annoksen jälkeen laskettu eliminoitumisen terminaalinen puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia. Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, munuaispuhdistuma pienenee suhteessa kreatiniinipuhdistumaan ja eliminoitumisen puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa plasman metformiinipitoisuuden suurenemiseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ristforia ei ole tutkittu eläinkokeissa.

16 viikon tutkimuksissa, joissa koirille annettiin joko metformiinia yksin tai yhdistettynä sitagliptiiniin, ei havaittu yhdistelmähoitoon liittyvää lisätoksisuutta. Näissä tutkimuksissa vaikutukseton annostaso (NOEL) oli sitagliptiinilla noin 6-kertainen ja metformiinilla noin 2,5-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon.

Seuraavat tulokset on saatu tutkimuksissa, joissa on annettu sitagliptiinia tai metformiinia erikseen.

Sitagliptiini
Jyrsijöillä havaittiin munuais- ja maksatoksisuutta systeemisellä altistustasolla, joka oli 58-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon, kun taas vaikutukseton altistustaso oli 19-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Rotilla esiintyi etuhampaan epämuodostumia altistustasolla, joka oli 67-kertainen kliiniseen altistustasoon verrattuna; rotilla tehdyssä 14 viikon tutkimuksessa tämän löydöksen vaikutukseton altistustaso oli 58-kertainen. Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tunneta. Koirilla havaittiin ohimeneviä hoitoon liittyviä fyysisiä muutoksia, joista jotkut viittaavat hermotoksisuuteen, kuten suuhengitystä, syljenerityksen lisääntymistä, valkoisia vaahtomaisia oksennuksia, ataksiaa, vapinaa, aktiivisuustason laskua ja/tai selän köyristymistä altistustasolla, joka oli noin 23-kertainen verrattuna kliiniseen altistustasoon. Lisäksi havaittiin histologisesti hyvin vähäistä tai vähäistä luurankolihasten surkastumista käytettäessä annoksia, jotka saivat aikaan systeemisen altistuksen, joka oli noin 23-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Näiden löydösten vaikutukseton altistustaso oli 6-kertainen verrattuna kliiniseen altistustasoon.

Prekliinisissä tutkimuksissa sitagliptiinilla ei ole todettu olevan geenitoksisia vaikutuksia. Sitagliptiini ei ollut karsinogeeninen hiirille. Rotilla maksa-adenoomien ja -karsinoomien ilmaantuvuus kasvoi systeemisellä altistustasolla, joka oli 58-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Maksatoksisuuden on osoitettu korreloivan maksakasvainten muodostumiseen rotilla, joten rottien maksakasvainten lisääntyminen johtui todennäköisesti pitkään jatkuneesta maksatoksisuudesta tätä suurta annosta

annettaessa. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi (vaikutukseton altistustaso 19-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon) näitä kasvainmuutoksia ei pidetä merkityksellisinä ihmisille.

Kun uros- ja naarasrotille annettiin sitagliptiinia ennen parittelua ja parittelun aikana, ei havaittu hoitoon liittyviä, hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Pre- ja postnataalisissa kehitystutkimuksissa rotilla sitagliptiini ei aiheuttanut haittavaikutuksia.

Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa havaittiin hoitoon liittyvää vähäistä kylkiluuepämuodostumien (kylkiluiden puuttumisen, hypoplasian ja taipuisuuden) lisääntymistä niiden rottien sikiöillä, joiden systeeminen altistustaso oli yli 29-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Kaniineilla havaittiin emotoksisuutta altistustasolla, joka oli yli 29-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi nämä löydökset eivät viittaa merkittävään vaaraan ihmisen lisääntymiselle. Sitagliptiini erittyy imettävien rottien maitoon huomattavassa määrin (maito/plasma suhde: 4:1).

Metformiini
Metformiinin prekliiniset tiedot, jotka perustuvat farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tuloksiin eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin
mikrokiteinen selluloosa (E460)
povidoni K29/32 (E1201)
natriumlauryylisulfaatti
natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste
poly(vinyylialkoholi)
makrogoli 3350
talkki (E553b)
titaanidioksidi (E171)
punainen rautaoksidi (E172)
musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkymätön läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC ja alumiini).
Pakkauksissa on 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180 tai 196 kalvopäällysteistä tablettia.
Kerrannaispakkaukset, jotka sisältävät 196 (2 pakkausta, joissa on 98) tai 168 (2 pakkausta, joissa on

84) kalvopäällysteistä tablettia. Pakkaus, jossa on 50x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa, yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Ristfor 50 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen
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

Ristfor 50 mg/1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen
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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. maaliskuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. joulukuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ristfor 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
sitagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää sitagliptiinifosfaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 50 mg sitagliptiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
112 kalvopäällysteistä tablettia
168 kalvopäällysteistä tablettia
180 kalvopäällysteistä tablettia
196 kalvopäällysteistä tablettia
50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
Kerrannaispakkaus, joka sisältää 196 (2 pakkausta, joissa on 98) kalvopäällysteistä tablettia
Kerrannaispakkaus, joka sisältää 168 (2 pakkausta, joissa on 84) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ristfor
50 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISÄPAKKAUS kerrannaispakkaukselle, joka sisältää 2 pakkausta – Ei Blue Boxia – 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ristfor 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
sitagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää sitagliptiinifosfaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 50 mg sitagliptiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 kalvopäällysteistä tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei myydä erikseen.
84 kalvopäällysteistä tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ristfor
50 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ristfor 50 mg/850 mg tabletit
sitagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ristfor 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
sitagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää sitagliptiinifosfaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 50 mg sitagliptiinia, sekä 1000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
112 kalvopäällysteistä tablettia
168 kalvopäällysteistä tablettia
180 kalvopäällysteistä tablettia
196 kalvopäällysteistä tablettia
50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
Kerrannaispakkaus, joka sisältää 196 (2 pakkausta, joissa on 98) kalvopäällysteistä tablettia
Kerrannaispakkaus, joka sisältää 168 (2 pakkausta, joissa on 84) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ristfor
50 mg/1000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISÄPAKKAUS kerrannaispakkaukselle, joka sisältää 2 pakkausta – Ei Blue Boxia – 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ristfor 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
sitagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää sitagliptiinifosfaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 50 mg sitagliptiinia, sekä 1000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 kalvopäällysteistä tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei myydä erikseen.
84 kalvopäällysteistä tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ristfor
50 mg/1000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ristfor 50 mg/1000 mg tabletit
sitagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ristfor 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ristfor 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
sitagliptiini/metformiinihydrokloridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ristfor on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ristfor-valmistetta
3. Miten Ristfor-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ristfor-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ristfor on ja mihin sitä käytetään

Ristfor sisältää kahta eri lääkeainetta, sitagliptiinia ja metformiinia.
- sitagliptiini kuuluu DPP-4-estäjiksi (dipeptidyylipeptidaasi 4:n estäjiksi) kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään
- metformiini kuuluu biguanideiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään.

Nämä lääkeaineet yhdessä auttavat pitämään verensokeriarvot hallinnassa tyypin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla potilailla. Tämä lääke auttaa nostamaan aterianjälkeisiä insuliinipitoisuuksia ja vähentää elimistön tuottaman sokerin määrää.

Ristfor auttaa alentamaan verensokeriasi yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa. Tätä lääkettä voidaan käyttää yksinään tai yhdessä tiettyjen muiden diabeteslääkkeiden (insuliinin, sulfonyyliureoiden tai glitatsonien) kanssa.

Mikä on tyypin 2 diabetes?

Tyypin 2 diabetes on sairaus, jossa elimistö ei tuota riittävästi insuliinia ja jossa elimistön tuottama insuliini ei vaikuta niin hyvin kuin sen pitäisi. Elimistösi voi myös tuottaa liian paljon sokeria, jolloin sokeria (glukoosia) kertyy vereen. Tämä voi johtaa vakaviin sairauksiin, kuten sydän- tai munuaissairauksiin, sokeuteen tai amputaatioon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ristfor-valmistetta

Älä ota Ristfor-valmistetta
- jos olet allerginen sitagliptiinille tai metformiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta
- jos sinulla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes ja esimerkiksi vaikeaa hyperglykemiaa (korkeita verensokeriarvoja), pahoinvointia, oksentelua, ripulia, nopeaa laihtumista, maitohappoasidoosi (ks. ”Maitohappoasidoosin riski” jäljempänä) tai ketoasidoosi. Ketoasidoosi on tila, jossa vereen kertyy ketoaineita. Se voi johtaa diabeettiseen prekoomaan. Oireita ovat mahakipu, nopea ja syvä hengitys, uneliaisuus tai hengityksen poikkeava, hedelmäinen haju.
- jos sinulla on vaikea infektio tai nestevajaus
- jos olet menossa varjoainekuvaukseen, jossa sinulle annetaan varjoainetta suoneen. Munuaistesi toiminnasta riippuen sinun on lopetettava Ristforin käyttö kuvauksen ajaksi sekä kahden tai useamman päivän ajaksi sen jälkeen, lääkärin ohjeen mukaan
- jos sinulla on äskettäin ollut sydänkohtaus tai jos sinulla on vaikeita verenkiertohäiriöitä, kuten shokki tai hengitysvaikeuksia
- jos sinulla on maksasairaus
- jos käytät runsaasti alkoholia (joko joka päivä tai vain ajoittain)
- jos imetät.

Älä ota Ristforia, jos jokin ylläolevista koskee sinua, ja keskustele lääkärin kanssa muista diabeteksen hoitotavoista. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen Ristforin ottamista.

Varoitukset ja varotoimet
Ristforia saaneilla potilailla on raportoitu esiintyneen haimatulehdusta (pankreatiittia) (ks. kohta 4).

Jos huomaat rakkuloita iholla, ne voivat olla merkki sairaudesta, jota kutsutaan rakkulaiseksi pemfigoidiksi. Lääkäri voi pyytää sinua lopettamaan Ristforin käytön.

<u>Maitohappoasidoosin riski</u>
Ristfor voi aiheuttaa hyvin harvinaisena, mutta hyvin vakavana haittavaikutuksena maitohappoasidoosia etenkin, jos munuaiset eivät toimi kunnolla. Maitohappoasidoosin riskiä suurentavat myös huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, vakavat infektiot, pitkittynyt paasto tai alkoholinkäyttö, nestehukka (ks. lisätiedot alta), maksavaivat ja sairaudet, joissa jonkin alueen hapensaanti on heikentynyt (esim. akuutti, vaikea sydäntauti).
Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

Ristfor-valmisteen käyttö on tauotettava joksikin aikaa, jos sinulla on jokin tila, johon voi liittyä nestehukkaa (merkittävää nesteiden menetystä). Tällaisia ovat esimerkiksi vaikea oksentelu, ripuli tai kuume, kuumuudelle altistuminen tai normaalia vähäisempi juominen. Pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

Lopeta Ristfor-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla on maitohappoasidoosin oireita, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.
Maitohappoasidoosin oireita ovat:
- oksentelu
- vatsakipu
- lihaskrampit
- yleinen sairaudentunne ja vaikea väsymys
- hengitysvaikeudet
- ruumiinlämmön lasku ja sykkeen hidastuminen.

Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Ristfor-valmistetta:
- jos sinulla on tai on ollut haimasairaus (esim. haimatulehdus)
- jos sinulla on tai on ollut sappikiviä, alkoholiriippuvuutta tai hyvin korkeat veren triglyseridiarvot (eräs rasvan muoto). Nämä tilat voivat lisätä haimatulehduksen mahdollisuutta (ks. kohta 4).
- jos sinulla on tyypin 1 diabetes, jota kutsutaan joskus myös insuliinista riippuvaiseksi diabetekseksi
- jos sinulla on tai on ollut allergisia reaktioita sitagliptiinille, metformiinille tai Ristforille (ks. kohta 4)
- jos käytät sulfonyyliureaa tai insuliinia, diabeteslääkkeitä, yhdessä Ristforin kanssa, koska sinulla voi esiintyä alhaista verensokeria (hypoglykemiaa). Lääkäri voi pienentää sulfonyyliurea- tai insuliiniannostasi.

Jos olet menossa suureen leikkaukseen, Ristfor-valmisteen käyttö on tauotettava toimenpiteen ajaksi ja joksikin aikaa sen jälkeen. Lääkäri päättää, milloin Ristfor-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Ristfor-valmisteen ottamista, jos olet epävarma, koskeeko jokin ylläolevista sinua.

Ristfor-hoidon aikana lääkäri seuraa munuaistoimintaasi vähintään kerran vuodessa tai useammin, jos olet iäkäs ja/tai jos munuaistoimintasi huonontuu.

Lapset ja nuoret
Alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten ei pidä käyttää tätä lääkettä. Se ei ole tehokas 10–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Tämän lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta alle 10-vuotiailla lapsilla ei ole tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Ristfor
Jos sinulle annetaan jodia sisältävä varjoainepistos verisuoneen esimerkiksi röntgenkuvauksen tai muun kuvantamisen yhteydessä, Ristfor-valmisteen käyttö on tauotettava ennen varjoainepistosta tai pistoksen yhteydessä. Lääkäri päättää, milloin Ristfor-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Verensokeria ja munuaistoimintaa on ehkä seurattava tiheämmin tai lääkärin on ehkä muutettava Ristfor-lääkkeen annosta. On erityisen tärkeää mainita seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- suun kautta, inhalaationa tai injektiona otettavat lääkkeet, joita käytetään tulehduksellisten sairauksien, kuten astman ja nivelrikon hoitoon (kortikosteroidit)
- virtsaneritystä lisäävät nesteenpoistolääkkeet
- kivun ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (tulehduskipulääkkeet ja COX-2-estäjät kuten ibuprofeeni ja selekoksibi)
- tietyt verenpainelääkkeet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat)
- tietyt keuhkoastman hoitoon käytettävät lääkkeet (beetasympatomimeetit)
- jodia sisältävät varjoaineet tai alkoholia sisältävät lääkkeet
- tietyt vatsavaivojen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten simetidiini
- ranolatsiini, joka on angina pectoriksen hoitoon käytettävä lääke
- dolutegraviiri, joka on HIV-infektion hoitoon käytettävä lääke
- vandetanibi, joka on tietyn tyyppisen kilpirauhassyövän (medullaarisen kilpirauhassyövän) hoitoon käytettävä lääke
- digoksiini (käytetään sydämen epäsäännöllisen sykkeen ja muiden sydänongelmien hoitoon). Veren digoksiinipitoisuutta saatetaan joutua tarkistamaan, jos Ristforia käytetään samanaikaisesti.

Ristfor alkoholin kanssa
Vältä liiallista alkoholinkäyttöä Ristfor-hoidon aikana, sillä se voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”).

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Älä ota tätä lääkettä raskauden aikana. Älä ota tätä lääkettä, jos imetät. Katso kohta 2, **Älä ota Ristfor-valmistetta**.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Sitagliptiinin käytön yhteydessä on kuitenkin raportoitu heitehuimausta ja uneliaisuutta, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Tämän lääkkeen käyttäminen yhdessä sulfonyyliureoiden tai insuliinin kanssa voi aiheuttaa hypoglykemiaa, joka voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn tai työskentelyyn epävakaalla alustalla.

Ristfor sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Ristfor-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Ota yksi tabletti:
  - kahdesti vuorokaudessa suun kautta
  - aterioiden yhteydessä vatsan ärtymisen vaaran pienentämiseksi.

- Lääkäri voi joutua suurentamaan annostasi, jotta verensokerisi pysyy hallinnassa.

- Jos munuaistoimintasi on heikentynyt, lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen.

Sinun tulee jatkaa lääkärin suosittelemaa ruokavaliota tämän lääkkeen käytön aikana ja huolehtia hiilihydraattien saannista tasaisesti pitkin päivää.

Yksinään käytettynä tämä lääke ei todennäköisesti aiheuta liiallista verensokerin laskua (hypoglykemiaa). Kun tätä lääkettä käytetään sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voi alhaista verensokeria esiintyä, ja lääkäri voi pienentää sulfonyyliurea- tai insuliiniannostasi.

Jos otat enemmän Ristfor-valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos otat tätä lääkettä enemmän kuin sinulle on määrätty, ota heti yhteys lääkäriin. Mene sairaalaan, jos sinulla on maitohappoasidoosin oireita, esim. kylmyyden tunne tai epämukava olo, voimakas pahoinvointi tai oksentelu, vatsakipu, selittämätön painon lasku, lihaskouristukset tai nopea hengitys (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”).

Jos unohdat ottaa Ristfor-valmistetta
Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti muistaessasi. Jos huomaat unohtaneesi ottaa annoksen vasta kun on aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin ja palaa takaisin normaaliin aikatauluun. Älä ota kaksinkertaista annosta tätä lääkettä.

Jos lopetat Ristfor-valmisteen käytön
Jatka tämän lääkkeen ottamista niin kauan kuin lääkäri on määrännyt, jotta verensokeriarvosi pysyvät hallinnassa. Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat Ristforin käytön, verensokerisi voi kohota uudestaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

LOPETA Ristforin käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:
- voimakas ja jatkuva vatsakipu (mahan alueella), joka saattaa ulottua selkään ja johon voi liittyä pahoinvointia ja oksentelua, koska nämä voivat olla haimatulehduksen (pankreatiitin) oireita.

Ristfor voi aiheuttaa hyvin harvinaisen (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta esiintyvän) mutta hyvin vakavan haittavaikutuksen, maitohappoasidoosin (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”). Jos sinulle käy näin, **lopeta Ristfor-lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan**, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

Jos saat vakavan allergisen reaktion (esiintymistiheys on tuntematon), johon voi kuulua ihottuma, nokkosihottuma, ihorakkuloita/ihon kuoriutumista sekä kasvojen, huulten, kielen ja nielun turvotus, jotka voivat aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia, lopeta tämän lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin. Lääkäri voi määrätä sinulle lääkkeen allergisen reaktion hoitoon sekä vaihtoehtoisen diabeteslääkkeen.

Joillakin metformiinia käyttävillä potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia, kun he ovat aloittaneet sitagliptiinihoidon:
Yleinen (enintään yhdellä potilaalla 10:stä): alhainen verensokeri, pahoinvointi, ilmavaivat, oksentelu
Melko harvinainen (enintään yhdellä potilaalla 100:sta): vatsakipu, ripuli, ummetus, uneliaisuus

Joillakin potilailla on esiintynyt ripulia, pahoinvointia, ilmavaivoja, ummetusta, vatsakipua tai oksentelua, kun he ovat aloittaneet sitagliptiinin käytön yhdessä metformiinin kanssa (esiintymistiheys on yleinen).

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia, kun tätä lääkettä on käytetty yhdessä sulfonyyliurean, esim. glimepiridin, kanssa:
Hyvin yleinen (yli yhdellä potilaalla 10:stä): alhainen verensokeri
Yleinen: ummetus

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia, kun tätä lääkettä on käytetty yhdessä pioglitatsonin kanssa:
Yleinen: käsien tai jalkojen turvotus

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia, kun tätä lääkettä on käytetty yhdessä insuliinin kanssa:
Hyvin yleinen: alhainen verensokeri
Melko harvinainen: suun kuivuminen, päänsärky

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia pelkästään sitagliptiinia (toinen Ristforin lääkeaineista) käytettäessä kliinisissä tutkimuksissa tai Ristforin tai sitagliptiinin markkinoille tulemisen jälkeen, kun Ristforia tai sitagliptiinia on käytetty yksin tai yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa:

Yleinen: alhainen verensokeri, päänsärky, ylähengitystieinfektio, tukkoinen tai vuotava nenä ja kurkkukipu, nivelrikko, käsivarsien ja säärten kipu
Melko harvinainen: heitehuimaus, ummetus, kutina
Harvinainen: verihiutaleiden vähentynyt määrä
Esiintymistiheys tuntematon: munuaisongelmat, jotka joissain tapauksissa vaativat keinomunuaishoitoa, oksentelu, nivelsärky, lihassärky, selkäsärky, interstitiaalinen keuhkosairaus, rakkulainen pemfigoidi (eräänlainen rakkulamuodostuma iholla)

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia, kun he ovat käyttäneet pelkästään metformiinia:
Hyvin yleinen: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Nämä oireet voivat ilmaantua, kun aloitat metformiinihoidon ja häviävät tavallisesti.
Yleinen: metallin maku suussa, pienentynyt tai pieni B_{12}-vitamiinin pitoisuus veressä (oireena voi olla voimakas väsymys [uupumus], kielen aristus ja punoitus [kielitulehdus], pistelytuntemus [parestesia] tai ihon kalpeus tai keltaisuus). Lääkäri saattaa teettää kokeita oireiden syyn selvittämiseksi, koska jotkin näistä oireista voivat johtua myös diabeteksesta tai muista terveysongelmista.
Hyvin harvinainen: hepatiitti (maksasairaus), nokkosihottuma, ihon punoitus (ihottuma) tai kutina.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ristfor-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim. tai EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ristfor sisältää
- Vaikuttavat aineet ovat sitagliptiini ja metformiini.
  - Yksi Ristfor 50 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää sitagliptiinifosfaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 50 mg sitagliptiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.
  - Yksi Ristfor 50 mg/1000 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää sitagliptiinifosfaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 50 mg sitagliptiinia, sekä 1000 mg metformiinihydrokloridia.

- Muut aineet ovat:
  - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa (E460), povidoni K 29/32 (E1201), natriumlauryylisulfaatti ja natriumstearyylifumaraatti.
  - Kalvopäällyste: poly(vinyylialkoholi), makrogoli 3350, talkki (E553b), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172) ja musta rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
- Ristfor 50 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti on kapselinmuotoinen, vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "515"
- Ristfor 50 mg/1000 mg kalvopäällysteinen tabletti on kapselinmuotoinen, punainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "577".

Läpinäkymätön läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC ja alumiini). Pakkaukset, joissa on 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180 tai 196 kalvopäällysteistä tablettia. Kerrannaispakkaukset, jotka sisältävät 196 (2 pakkausta, joissa on 98) tai 168 (2 pakkausta, joissa on 84) kalvopäällysteistä tablettia. Pakkaus, jossa on 50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia perforoidussa, yksittäispakatussa läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.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

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

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
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 (Northern Ireland)
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.