

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Velmetia 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Velmetia 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Velmetia 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur sitagliptín fosfateinhýdrat sem jafngildir 50 mg af sitagliptíni og 850 mg af metformín hýdróklóríði.

Velmetia 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur sitagliptín fosfateinhýdrat sem jafngildir 50 mg af sitagliptíni og 1.000 mg af metformín hýdróklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Velmetia 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Hylkislaga, bleik, filmuhúðuð tafla merkt með „515“ á annarri hliðinni.

Velmetia 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Hylkislaga, rauð, filmuhúðuð tafla merkt með „577“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fyrir fullorðna sjúklinga með sykursýki af tegund 2:

Velmetia er ætlað til að bæta stjórnun á blóðsykri þegar ekki næst viðunandi stjórn á blóðsykri með mataræði og líkamspjálfun ásamt hámarksskammti af metformíni einu sér eða hjá þeim sem fá nú þegar samsetta meðferð með sitagliptíni og metformíni.

Velmetia er ætlað ásamt súlfonýlúrealyfi (þ.e. þríþætt meðferð) til viðbótar við mataræði og líkamspjálfun hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn með hámarksskammti sem þolist af metformíni og súlfonýlúrealyfi.

Velmetia er ætlað sem þríþætt meðferð ásamt PPAR γ örva, efni sem örvar sértæka kjarnaviðtaka (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPAR γ) (þ.e. thiazolidíndíónlyf) til viðbótar við mataræði og líkamspjálfun hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn með hámarksskammti sem þolist af metformíni og PPAR γ örva.

Velmetia er einnig ætlað sem viðbót við insúlín (þ.e. þríþætt meðferð) til viðbótar við mataræði og líkamspjálfun þegar ekki næst viðunandi stjórn á blóðsykri hjá sjúklingum þegar stöðugir skammtar af insúlíni og metformíni einu sér veita ekki viðunandi stjórn á blóðsykri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammtar við meðferð gegn blóðsykurshækkun með Velmetia eiga að vera einstaklingsbundnir og byggjast á þeirri meðferðaráætlun sem gildir hjá sjúklingi, virkni og þolanleika, en eiga ekki að vera hærri en hámarksdagsskammtur sitaglíptíns sem er 100 mg.

Fullorðnir með eðlilega nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði ≥ 90 ml/mín.)

Hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn með hámarksskammti af metformíni einu sér

Hjá sjúklingum þar sem ekki næst viðunandi stjórn með metformíni einu sér skal upphafsskammtur vera 50 mg af sitaglíptíni tvisvar á dag (samts 100 mg dagsskammtur) auk skammtsins af metformíni sem þegar er verið að taka.

Hjá sjúklingum sem eru að skipta úr samhliða gjöf sitaglíptíns og metformíns

Hjá sjúklingum sem eru að skipta úr samhliða gjöf sitaglíptíns og metformíns á að hefja gjöf Velmetia með þeim skammti af sitaglíptíni og metformíni sem þegar er verið að taka.

Hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn við tvíþætta meðferð með hámarksskammti sem þolist af metformíni og súlfonýlúrealyfi

Skammtur á að vera 50 mg skammtur af sitaglíptíni tvisvar á dag (samts 100 mg dagsskammtur) og skammtur af metformíni sambærilegur þeim skammti sem verið var að taka. Þegar Velmetia er notað ásamt súlfonýlúrealyfi, getur þurft minni skammt af súlfonýlúrealyfinu til að draga úr hættu á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn við tvíþætta meðferð með hámarksskammti sem þolist af metformíni og PPAR γ örva.

Skammtur á að vera 50 mg skammtur af sitaglíptíni tvisvar á dag (samts 100 mg dagsskammtur) og skammtur af metformíni sambærilegur þeim skammti sem verið var að taka.

Hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn við tvíþætta meðferð með insúlíni og hámarksskammti sem þolist af metformíni.

Skammtur á að vera 50 mg skammtur af sitaglíptíni tvisvar á dag (samts 100 mg dagsskammtur) og skammtur af metformíni sambærilegur þeim skammti sem verið var að taka. Þegar Velmetia er notað ásamt insúlíni, getur þurft minni skammt af insúlíni til að draga úr hættu á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.4).

Til að ná fram mismunandi skömmtum af metformíni er Velmetia fáanlegt í styrkleikunum 50 mg af sitaglíptíni og 850 mg af metformín hýdróklóríði eða 1.000 mg af metformín hýdróklóríði.

Allir sjúklingar eiga að halda áfram á ráðlögðu mataræði með hæfilegri dreifingu á kolvetnisneyslu yfir daginn.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði [GFR] ≥ 60 ml/mín.). Mæla skal gaukulsíunarhraða (GFR) áður en meðferð með lyfjum sem innihalda metformín er hafin og að minnsta kosti árlega eftir það. Hjá sjúklingum í aukinni hættu á frekari versnun á nýrnastarfsemi og hjá öldruðum skal meta nýrnastarfsemi oftari, t.d. á 3-6 mánaða fresti.

Æskilegt er að skipta daglega hámarksskammtinum af metformíni í 2-3 skammta á dag. Endurmeta skal þá áhættuþætti sem geta aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.4) áður en íhugað er að byrja meðferð með metformíni hjá sjúklingum með gaukulsíunarhraða < 60 ml/mín.

Ef enginn hentugur styrkleiki Velmetia er í boði skal nota stök lyf með einu virku efni í stað samsetts lyfs í ákveðnum skömmtum.

Gauksíunarhraði ml/mín.	Metformín	Sitagliptín
60-89	Hámarksdagsskammtur er 3.000 mg. Hugsanlega þarf að minnka skammta í tengslum við versnandi nýrnastarfsemi.	Hámarksdagsskammtur er 100 mg.
45-59	Hámarksdagsskammtur er 2.000 mg. Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	Hámarksdagsskammtur er 100 mg.
30-44	Hámarksdagsskammtur er 1.000 mg. Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	Hámarksdagsskammtur er 50 mg.
< 30	Ekki má nota metformín.	Hámarksdagsskammtur er 25 mg.

Skert lifrarstarfsemi

Velmetia má ekki nota hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2)

Aldraðir

Þar sem metformín og sitagliptín eru skilin út um nýru skal gæta varúðar við notkun Velmetia með hækkandi aldri. Fylgjast þarf með nýrnastarfsemi til að koma megi í veg fyrir metformíntengda mjólkursýrublóðsýringu, einkum hjá öldruðum (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Börn

Vegna ófullnægjandi verkunar skal ekki nota Velmetia hjá börnum og unglingum á aldrinum 10 til 17 ára. Upplýsingum sem nú liggja fyrir er lýst í köflum 4.8, 5.1 og 5.2. Velmetia hefur ekki verið rannsakað hjá börnum yngri en 10 ára.

Lyfjagjöf

Velmetia á að gefa tvisvar á dag með mat til að draga úr aukaverkunum í meltingarfærum í tengslum við metformín.

4.3 Frábendingar

Velmetia er ekki ætlað sjúklingum með:

- ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá kafla 4.4 og 4.8)
- allar gerðir af bráðri efnaskiptablóðsýringu (svo sem mjólkursýrublóðsýring, ketónblóðsýring af völdum sykursýki)
- fordá (pre coma) af völdum sykursýki
- alvarleg nýrnabilun (gauksíunarhraði < 30 ml/mín.) (Sjá kafla 4.4)
- bráðaástand sem getur breytt nýrnastarfsemi, svo sem:
 - vessaþurrð
 - alvarlega sýkingu
 - lost
 - joðskuggaefni sem gefin hafa verið í æð (sjá kafla 4.4)
- bráðan eða langvinnan sjúkdóm sem getur valdið súrefnisskort í vefjum, svo sem:
 - hjarta- eða öndunarfærabilun
 - nýlegt hjartadrep
 - lost
- skerta lifrarstarfsemi,
- bráða áfengiseitrun, áfengissýki
- barn á brjósti

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Velmetia er ekki ætlað sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og má ekki nota til meðferðar á sykursýkisketónblóðsýringu.

Bráð brisbólga

Notkun dípeptidýl peptídasa 4 (DPP-4) hemla hefur verið tengd hættu á að þróa bráða brisbólgu. Upplýsa þarf sjúklinga um dæmigerð einkenni bráðrar brisbólgu: viðvarandi, mikla kviðverki. Tekið hefur verið eftir hjöðnun brisbólgu eftir að töku sitagliptíns er hætt (með eða án stuðningsmeðferðar), en örsjaldan hefur verið tilkynnt um brisbólgu með blæðingu eða drepi og/eða dauða. Ef grunur leikur á brisbólgu skal hætta töku Velmetia og annarra lyfja sem mögulega geta valdið brisbólgu; ef bráð brisbólga hefur verið staðfest skal ekki hefja meðferð með Velmetia að nýju. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um brisbólgu.

Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring, sem er mjög sjaldgæfuren alvarlegur efnaskiptakvilli, kemur oftast fram við bráða versnandi nýrnastarfsemi eða hjarta- og öndunarfærasjúkdóma eða blóðsýkingu. Þegar bráð versnun nýrnastarfsemi á sér stað safnast metformín upp og eykur hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Ef um vökvaskort er að ræða (alvarlegan niðurgang eða uppköst, hita eða skerta inntöku vökva) skal hætta tímabundið meðferð með metformíni og ráðlagt er að hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá metformín þegar hefja á meðferð með lyfjum sem geta valdið bráðri skerðingu á nýrnastarfsemi (t.d. blóðþrýstingslækkandi lyf, þvagræsilyf og bólgueyðandi verkjalyf). Aðrir áhættuþættir mjólkursýrublóðsýringar eru óhófleg áfengisneysla, skert lifrarstarfsemi, óviðunandi stjórn á sykursýki, ketóneitrun, langvarandi fasta og hvers kyns ástand sem tengist súrefnisskortri í vefjum, sem og samhliðanotkun lyfja sem geta valdið mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Upplýsa skal sjúklinga og/eða umönnunaraðila um hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Mjólkursýrublóðsýring einkennist af mæði (e. acidotic dyspnoea), kviðverkjum, sinadrætti og hitalækkun sem síðan fylgir dá. Ef grunur leikur á þessum einkennum ætti sjúklingurinn að hætta að taka metformín og leita tafarlaust til læknis. Niðurstöður greininga á rannsóknarstofu sýna fram á lækkað sýrustig blóðs ($< 7,35$), hækkuð mjólkursýrugildi í plasma ($> 5 \text{ mmól/l}$) og aukið hlutfall anjóna-bils og laktats/pýruvats.

Sjúklingar með þekkta eða grunaða hvatberasjúkdóma:

Hjá sjúklingum með þekkta hvatberasjúkdóma eins og MELAS (hvatberaheilakvilla ásamt mjólkursýrublóðsýringu og köstum sem líkjast heilablóðfalli) heilkenni og MIDD (sykursýki ásamt heyrnarleysi sem erfist frá móður) er notkun metformíns ekki ráðlögð vegna hættu á versnun mjólkursýrublóðsýringar og fylgikvillum frá taugakerfi sem geta leitt til versunar sjúkdómsins.

Ef fram koma teikn og einkenni sem benda til MELAS heilkennis eða MIDD eftir inntöku metformíns skal tafarlaust hætta meðferð með metformíni og framkvæma greiningarmat.

Nýrnastarfsemi

Mæla skal gauksúslúnaðra áður en meðferð er hafin og reglulega eftir það, sjá kafla 4.2. Metformín er ekki ætlað sjúklingum með gauksúslúnaðra $< 30 \text{ ml/mín.}$ og hætta skal meðferð tímabundið þegar um er að ræða ástand sem getur haft áhrif á nýrnastarfsemi, sjá kafla 4.3).

Blóðsykursfall

Sjúklingar sem fá Velmetia ásamt súlfonýlúrealýfi eða með insúlíni geta átt blóðsykursfall á hættu. Því getur verið þörf á að lækka skammtinn af súlfonýlúrealýfinu eða insúlíninu.

Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um alvarleg ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum sem fengu sitaglíptín. Meðal þessara viðbragða eru bráðaofnæmi, ofsabjúgur og húðsjúkdómar með skinnflagningsi þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni. Einkennin komu fram innan fyrstu 3 mánaða eftir að meðferð með sitaglíptíni hófst og var tilkynnt um sum þeirra eftir fyrsta skammtinn. Leiki grunur á ofnæmisviðbrögðum á að stöðva meðferð með Velmetia, meta aðrar hugsanlegar ástæður fyrir atvikinu og hefja aðra sykursýkismeðferð (sjá kafla 4.8).

Blöðrusóttarlíki

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá blöðrusóttarlíki hjá sjúklingum sem taka DPP-4 hemla, þ.m.t. sitaglíptín. Hætta skal notkun Velmetia ef grunur er um blöðrusóttarlíki.

Skurðaðgerðir

Við skurðaðgerð með svæfingu, mænu- eða utanbastsdeyfingu verður að gera hlé á meðferð með Velmetia. Meðferðina skal ekki hefja að nýju fyrir en 48 klukkustundum eftir aðgerð eða þegar sjúklingur getur nærst á ný og að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og að hún sé stöðug.

Gjöf joðskuggaefna

Lyfjagjöf joðskuggaefna í æð getur leitt til nýrakvilla af völdum skuggaefnis sem leiðir til metformínuppsöfnunar og aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun Velmetia og ekki hefja notkun á ný fyrir en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug, (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Breytingar á sjúkdómsástandi sjúklinga sem áður voru með sykursýki af tegund 2 í jafnvægi

Ef sjúklingur með sykursýki af tegund 2 sem hefur verið í jafnvægi með Velmetia þróar með sér frávik frá rannsóknastofugildum eða klínísk veikindi (einkum óljós og illa skilgreind veikindi) á að meta með hraði hvort vísbendingar séu um ketónblóðsýringu eða mjólkursýrublóðsýringu. Mat þetta á að taka til blóðsalta og ketóna í sermi, blóðsykurs og blóðgilda sýrustigs, laktats, pýrúvats og metformíns í blóði ef þurfa þykir. Komi fram annað hvort form blóðsýringar verður að stöðva meðferð tafarlaust og gera aðrar viðeigandi ráðstafanir til leiðréttingar.

B12-vítamínskortur

Metformín getur minnkað þéttni B12-vítamíns í sermi. Hættan á lítilli þéttni B12-vítamíns í sermi eykst með auknum skömmtum af metformíni, meðferðarlengd og/eða hjá sjúklingum með áhættuþætti sem vitað er að valda skorti á B12-vítamíni. Ef grunur er um skort á B12-vítamíni (svo sem blóðleysi eða taugakvilli) á að mæla B12-vítamín í sermi. Nauðsynlegt getur verið að mæla B12-vítamín reglulega hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir skort á B12-vítamíni. Halda á meðferð með metformíni áfram meðan hún þolist og frábendingar eru ekki fyrir hendi og veita viðeigandi uppbótarmeðferð við skorti á B12-vítamíni samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða lyfjagjöf endurtekinna skammta af sitaglíptíni (50 mg tvisvar á dag) og metformíni (1.000 mg tvisvar á dag) olli ekki teljandi breytingum á lyfjahvörfum sitaglíptíns eða metformíns hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum fyrir Velmetia hafa ekki verið gerðar; þó hafa slíkar rannsóknir verið gerðar á hvoru virku efni um sig, sitaglíptíni og metformíni.

Ekki er mælt með samhliða notkun

Áfengi

Áfengiseitrun tengist aukinni hættu á mjólkursýrublóðsýringu, einkum í þeim tilvikum sem um föstu, vannæringu eða skerta lifrarstarfsemi er að ræða.

Joðskuggaefni

Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun metformíns og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug, (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Samsetningar sem krefjast varúðar við notkun

Sum lyf geta haft neikvæð áhrif á nýrnastarfsemi, sem getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu, t.d. bólgueyðandi verkjalyf, þar með taldir sértækir kýkló-oxýgenasa (COX) II-hemlar, ACE-hemlar, angiotensín II-viðtakablokkar og þvagræsilyf, einkum hávirkni þvagræsilyf. Nauðsynlegt er að fylgjast náið með nýrnastarfsemi þegar notkun slíkra lyfja samhliða metformíni er hafin eða við samhliða notkun þeirra og metformíns.

Samhliðanotkun lyfja sem hafa áhrif á almenna starfsemi nýrnapípla sem kemur við sögu í brotthvarfi metformíns (t.d. lífræn katjónísk flutningsprótein-2 [OCT2]/ MATE hemlar (multidrug and toxin extrusion inhibitors), svo sem ranolazin, vandetanib, dolutegravir og címetidín) gætu aukið altæka útsetningu fyrir metformíni og geta aukið hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Íhuga skal ávinning og áhættu samhliðanotkunar. Íhuga skal náið eftirlit með blóðsykri, skammtaaðlögun innan ráðlagðra skammta og breytingar á meðferð sykursýki þegar slík lyf eru gefin samhliða.

Sykursterar (sem gefnir eru til inntöku og staðbundið), beta-2-örvar og þvagræsilyf hafa áhrif til hækkunar blóðsykurs. Upplýsa á sjúklinginn um þetta og herða eftirlit með blóðsykri, einkum í upphafi meðferðar, þegar slík lyf eru annars vegar. Ef þurfa þykir á að aðlagða skammt lyfsins við blóðsykurshækkun meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og þegar henni lýkur.

ACE-hemlar geta lækkað blóðsykursgildi. Ef nauðsyn krefur á að aðlagða skammt blóðsykurslækkandi lyfsins meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og þegar henni lýkur.

Áhrif annarra lyfja á sitagliptín

In vitro og klínísk gögn sem greint verður frá hér á eftir, benda til þess að ólíklegt sé að klínískt mikilvægar milliverkanir við önnur lyf verði við samhliða lyfjagjöf.

In vitro rannsóknir bentu til að það ensím sem helst ber ábyrgð á hinu takmarkaða umbroti sitagliptíns sé CYP3A4, ásamt CYP2C8. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi gegna umbrot, þ.m.t. umbrot með CYP3A4, ekki lykilhlutverki við úthreinsun sitagliptíns. Umbrot geta gegnt stærra hlutverki þegar um brotthvarf sitagliptíns hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi er að ræða. Þess vegna er líklegt að öflugir CYP3A4 hemlar (þ.e. ketókónazól, ítrakónazól, ritónavír, klarítrómýcín) geti breytt lyfjahvarfaeiginleikum sitagliptíns hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi. Áhrif öflugra CYP3A4 hemla hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið metin í klínískri rannsókn.

In vitro rannsóknir á flutningspróteinum sýndu að sitagliptín er ensímhvarfefni p-glýkópróteins og flutningspróteins fyrir neikvætt hlaðnar lífrænar jónir (organic anion transporter-3, OAT3). Próbenesíð hamla OAT3 miðluðum flutningi sitagliptíns *in vitro*, þó hættan á klínískt mikilvægum milliverkunum sé talin lítil. Samhliða notkun OAT3 hemla hefur ekki verið metin *in vivo*.

Cíklósporín: Gerð var rannsókn til að meta áhrif cíklósporíns, sem er öflugur p-glýkóprótein hemill, á lyfjahvörf sitagliptíns. Samhliða lyfjagjöf á stökum 100 mg skammti af sitagliptíni til inntöku og stökum 600 mg cíklósporín skammti til inntöku jók AUC sitagliptíns um u.þ.b. 29% og hámarkspéttni sitagliptíns í plasma um u.þ.b. 68%. Þessar breytingar á lyfjahvörfum sitagliptíns voru ekki taldar klínískt marktækar. Engin marktæk breyting varð á nýrnaúthreinsun sitagliptíns. Þess vegna er ekki að búast við marktækum milliverkunum við aðra p-glýkóprótein hemla.

Áhrif sitaglíptíns á önnur lyf

Dígoxín: Sitaglíptín hafði smávægileg áhrif á plasmabéttni dígoxíns. Samhliða gjöf 0,25 mg af dígoxíni og 100 mg af sitaglíptíni daglega í 10 daga, jók AUC gildi dígoxíns í plasma um 11% og hámarksbéttni dígoxíns í plasma um 18% að meðaltali. Ekki er mælt með skammtaaðlögun dígoxíns. Þó skal fylgjast með sjúklingum sem eiga dígoxíneitrun á hættu með tilliti til þessara atriða þegar sitaglíptín og dígoxín eru gefin samhliða.

In vitro upplýsingar benda til að sitaglíptín hamli hvorki né örvi CYP450 samsætuensím. Engar marktækar breytingar á lyfjahvörfum metformíns, glýbúríðs, símvastatíns, rósíglítazóns, warfaríns eða getnaðarvarnarlyfja til inntöku urðu af völdum sitaglíptíns í klínískum rannsóknum sem bendir til þess *in vivo* að sitaglíptín hafi litla tilhneigingu til að valda milliverkunum við hvarfefni CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og lífræn katjóna flutningsprótein (organic cationic transporter, OCT). Sitaglíptín getur verið vægur hemill á p-glýkóprótein *in vivo*.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun sitaglíptíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun við gjöf stórra skammta af sitaglíptíni (sjá kafla 5.3).

Takmarkað magn gagna bendir til þess að ekki séu tengsl á milli notkunar á metformíni á meðgöngu og aukinnar hættu á meðfæddri vansköpun. Dýrarannsóknir með metformíni benda ekki til skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Ekki skal nota Velmetia á meðgöngu. Ef kona vill verða barnshafandi eða ef þungun á sér stað, á að stöðva meðferð og skipta yfir í insúlínmeðferð hjá sjúklingnum eins fljótt og auðið er.

Brjóstagjöf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á mjólkandi dýrum varðandi virk efni lyfsins í sameiningu. Í rannsóknum á hvoru virku efni um sig skiljast bæði sitaglíptín og metformín út í mjólk hjá mjólkandi rottum. Metformín skilst út í brjóstamjólk í litlu magni. Ekki er vitað hvort sitaglíptín skilst út í brjóstamjólk. Velmetia má því ekki nota hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Upplýsingar úr dýrarannsóknum benda ekki til þess að meðferð með sitaglíptíni hafi áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi varðandi menn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Velmetia hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar skal taka tillit til þess við akstur og stjórnun véla að greint hefur verið frá sundli og svefndruna við notkun sitaglíptíns.

Auk þess á að vara sjúklinga við hættunni á blóðsykursfalli þegar Velmetia er notað ásamt súlfonýlúrealyfi eða með insúlíni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi lyfs

Engar klínískar rannsóknir á meðferð með Velmetia töflum hafa verið gerðar, en sýnt hefur verið fram á jafngildi Velmetia við sitaglíptín og metformín í samhliða gjöf (sjá kafla 5.2).

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. brisbólgu og ofnæmisviðbrögðum.

Greint hefur verið frá blóðsykursfalli við notkun ásamt súlfonýlúrealyfi (13,8%) og insúlíni (10,9%).

Aukaverkanir taldar upp í töflu

Sitagliptín og metformín

Aukaverkanir eru taldar upp hér fyrir neðan samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og heildartíðni (tafla 1). Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1: Tíðni aukaverkana sem komu fram í klínískum samanburðarrannsóknnum sitagliptíns og metformíns einum sér við lyfleysu og við notkun eftir markaðssetningu

Aukaverkun	Tíðni aukaverkunar
Blóð og eitlar	
blóðflagnafæð	Mjög sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	
ofnæmisviðbrögð þ.m.t. bráðafnæmisviðbrögð ^{*,†}	Tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring	
blóðsykursfall [†]	Algengar
lækkuð gildi B12-vítamíns/skortur [†]	Algengar
Taugakerfi	
svefndrungi	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
millivefslungna-sjúkdómur [*]	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	
niðurgangur	Sjaldgæfar
ógleði	Algengar
vindgangur	Algengar
hægðatregða	Sjaldgæfar
verkur ofarlega í kvið	Sjaldgæfar
uppköst	Algengar
bráð brisbólga ^{*,†,‡}	Tíðni ekki þekkt
brisbólga með blæðingu og drepi, banvæn og ekki banvæn ^{*,†}	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	
ofsabjúgur ^{*,†}	Tíðni ekki þekkt
útbrot ^{*,†}	Tíðni ekki þekkt
ofsakláði ^{*,†}	Tíðni ekki þekkt
æðabólga í húð ^{*,†}	Tíðni ekki þekkt
húðsjúkdómar með skinnflagnungi þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni ^{*,†}	Tíðni ekki þekkt
blöðrusóttarlíki [*]	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og bandvefur	
liðverkir [*]	Tíðni ekki þekkt
vöðvaverkir [*]	Tíðni ekki þekkt
verkur í útlím [*]	Tíðni ekki þekkt
bakverkur [*]	Tíðni ekki þekkt

Nýru og þvagfæri	
skert nýrnastarfsemi*	Tíðni ekki þekkt
bráð nýrnabilun*	Tíðni ekki þekkt

*Aukaverkanir sem greint var frá við eftirlit eftir markaðssetningu.

†Sjá kafla 4.4.

‡ Sjá *TECOS rannsókn á öryggi með tilliti til hjarta og æða* hér fyrir neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Sumar aukaverkanir komu oftast fram í rannsóknum á samsettri meðferð með sitaglíptíni og metformíni ásamt öðrum sykursýkislyfjum en í rannsóknum með sitaglíptíni og metformíni einum sér. Það voru m.a. blóðsykursfall (mjög algengar með sulfonýlúrealyfi eða insúlíni), hægðatregða (algengar með sulfonýlúrealyfi), útlægur bjúgur (algengar með píoglitazóni) og höfuðverkur og munnþurrkur (sjaldgæfar með insúlíni).

Sitaglíptín

Í rannsóknum á einlyfjameðferð með sitaglíptíni 100 mg, sem gefið var einu sinni á dag eitt sér samanborið við lyfleysu, voru þær aukaverkanir sem greint var frá höfuðverkur, blóðsykursfall, hægðatregða og sundl.

Hjá þessum sjúklingum voru aukaverkanir sem tilkynnt var um án tillits til orsakasambands við lyfið sem komu fyrir hjá a.m.k. 5% sjúklinga, sýkingar í efri hluta öndunarvegna og nefkoxsólga. Að auki var greint frá slitgigt og verkjum í útlímum, tíðnin var sjaldgæf (> 0,5% hærri hjá þeim sjúklingum sem fengu sitaglíptín en hjá samanburðarhópnum).

Metformín

Algengt var að greint væri frá einkennum frá meltingarfærum í klínískum rannsóknum og við notkun metformíns eftir markaðssetningu. Einkenni frá meltingarfærum svo sem ógleði, uppköst, niðurgangur, kvíðverkur og lystarleysi koma oftast fyrir í upphafi meðferðar og ganga yfirleitt til baka af sjálfu sér. Aðrar aukaverkanir sem tengjast metformíni eru málmbragð (algengt); mjólkursýrublóðsýring, truflanir á lifrarástarfsemi, lifrabólga, ofsakláði, roðapott og kláði (mjög sjaldgæft). Tíðniflokkar byggjast á þeim upplýsingum úr samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir metformín sem fáanleg er hjá Evrópusambandinu.

Börn

Í klínískum rannsóknum með sitaglíptín + metformín hjá börnum með sykursýki af tegund 2 á aldrinum 10 til 17 ára voru aukaverkanir almennt sambærilegar við aukaverkanir hjá fullorðnum. Hjá börnum sem voru á insúlín bakgrunnsmeðferð eða ekki tengdist sitaglíptín aukinni hættu á blóðsykursfalli.

TECOS rannsókn á öryggi með tilliti til hjarta og æða

Í TECOS rannsókn (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) fengu 7.332 sjúklingar sitaglíptín 100 mg á sólarhring (eða 50 mg á sólarhring ef upphafsgildi áætlaðs gauksúlúnarhraða (eGFR) var ≥ 30 og < 50 ml/mín/1,73 m²) og 7.339 sjúklingar fengu lyfleysu í hópnum samkvæmt meðferðaráætlun. Báðar meðferðirnar voru viðbót við hefðbundna grunnmeðferð fyrir HbA_{1c} og áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma. Heildartíðni alvarlegra aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu sitaglíptín var svipuð og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Hjá sjúklingum sem notuðu insúlín og/eða sulfonýlúrea í upphafi meðferðar og samkvæmt meðferðaráætlun var tíðni alvarlegrar blóðsykurslækkunar 2,7% hjá sjúklingum sem fengu sitaglíptín og 2,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu; hjá sjúklingum sem notuðu ekki insúlín og/eða sulfonýlúrea í upphafi meðferðar var tíðni alvarlegrar blóðsykurslækkunar 1,0% hjá sjúklingum sem fengu sitaglíptín og 0,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðni staðfestrar brisbólgu var 0,3% hjá sjúklingum sem fengu sitaglíptín og 0,2% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Í klínískum samanburðarrannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum voru allt að 800 mg af sitagliptíni gefin í einum skammti. Í einni rannsókn með 800 mg skammti af sitagliptíni kom fram minni háttar lenging á QTc-bili sem ekki er talið hafa klínísku þýðingu. Engin reynsla er af stærri skömmtum en 800 mg í klínískum rannsóknum. Í 1. stigs fjölskammtarrannsóknum varð ekki vart við neinar skammtaháðar klínískar aukaverkanir þegar sitagliptín var gefið í allt að 600 mg skömmtum á dag í 10 daga og 400 mg á dag í allt að 28 daga.

Mjög mikil ofskömmtnun metformíns (eða samhliða hætta á mjólkursýrublóðsýringu) getur valdið mjólkursýrublóðsýringu sem kallar á tafarlausa lækniáðstoð og sjúkrahúsinnlögn. Árangursríkasta aðferðin við að fjarlægja laktat og metformín er blóðskilun.

Í klínískum rannsóknum voru u.þ.b. 13,5% af skammtinum fjarlægð með blóðskilun á 3 til 4 klukkustundum. Íhuga má langtíma blóðskilun ef klínísk ástæða er til. Ekki er vitað hvort sitagliptín skilst út með kviðskilun.

Komi til ofskömmtnunar er mælt með hefðbundnum stuðningsaðgerðum, t.d. að fjarlægja það efni sem ekki hefur frásogast úr meltingarveginum, hafa klínískt eftirlit með sjúklingnum (þ.á.m. að taka hjartalínurit) og veita stuðningsmeðferð ef þess er þörf.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf, blóðsykurslækkandi lyf til inntöku í blöndum, ATC flokkur: A10BD07

Velmetia er blanda tveggja blóðsykurslækkandi lyfja með samlegðaráhrif til að bæta stjórnun á blóðsykri hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2: sitagliptín fosfat sem er dípeptýl peptíðasa 4 (DPP-4) hemill og metformín hýdróklóríð sem tilheyrir flokki bígúaníða.

Sitagliptín

Verkunaráttur

Sitagliptín fosfat er til inntöku og er öflugur og mjög sértækur hemill á dípeptýl peptíðasa 4 (DPP-4) ensímið til meðferðar við sykursýki af tegund 2. DPP-4 hemlarnir eru lyfjaflokkur sem verka sem inkretíneflar (enhancers). Með því að hamla DPP-4 ensíminu hækkar sitagliptín gildi tveggja þekktra, virkra inkretín hormóna, en þau eru glúkagon-líkt peptíð-1 (GLP-1) og glúkósaháð insúlínstýrifjölpeptíð (glucose-dependent insulintropic peptide, GIP). Inkretín eru hluti innra kerfis sem tekur þátt í lífeðlisfræðilegri stjórnun glúkósajafnvægis. Þegar þéttni glúkósa í blóði er eðlileg eða hækkuð, auka GLP-1 og GIP insúlínmyndun og -losun frá betafrumum í brisirtli. Auk þess dregur GLP-1 úr seytingu glúkagons frá alfafrumum í brisirtli sem leiðir til lækkunar á glúkósaframleiðslu í lifur. Þegar glúkósagildi í blóði eru lág er ekki um aukningu á losun insúlíns að ræða og ekki verður bæling á glúkagonseytingu. Sitagliptín er öflugur og mjög sértækur DPP-4 hemill og hamlar ekki nátengdu ensímunum DPP-8 eða DPP-9 við lækningarlega þéttni. Að efnafræðilegri uppbyggingu og lyfjafræðilegri verkun er sitagliptín frábrugðið GLP-1 hliðstæðum, insúlíni, súlfonylúraelyfjum eða meglitíníðum, bígúaníðum, PPAR γ -örvum, alfa-glúkósíðasa hemlum og amýlínhliðstæðum.

Í tveggja daga rannsókn á heilbrigðum einstaklingum, jók sitagliptín eitt sér plasmabéttni virks GLP-1 en metformín eitt sér jók plasmabéttni virks og heildar GLP-1 að svipuðu leyti. Samhliða gjöf sitagliptíns og metformíns hafði samlegðar áhrif á plasmabéttni virks GLP-1. Sitagliptín, en ekki metformín, jók plasmabéttni virks GIP.

Verkun og öryggi

Í heild bætti sitaglíptín blóðsykursstjórnun þegar það var gefið sem einlyfjameðferð eða notað í samsettri meðferð hjá fullorðnum með sykursýki af tegund 2.

Í klínískum rannsóknum bætti sitaglíptín blóðsykursstjórnun þegar það var gefið sem einlyfjameðferð og urðu marktækar lækkunir á blóðrauða A_{1c} (HbA_{1c}) og glúkósa á fastandi maga og eftir máltíð. Vart varð við lækkun á fastandi glúkósa í plasma (FPG) eftir 3 vikur, en þá var FPG mælt í fyrsta sinn. Tíðni blóðsykursfalls sem sást hjá sjúklingum á sitaglíptíni var svipuð og hjá þeim sem fengu lyfleysu. Líkamsþyngd jókst ekki frá grunnlínu við meðferð með sitaglíptíni. Vart varð við bætt auðkenni (surrogate markers) um starfsemi betafrumna, þ.m.t. HOMA- β -frumuvirknistuðulsins (Homeostasis Model Assessment- β), próinsúlín/insúlín hlutfalls og mælinga á næmni betafrumna í margprófuðu matarþolsprófi (frequently-sampled meal tolerance test).

Rannsóknir á sitaglíptíni ásamt metformíni

Í 24 vikna klínískri samanburðarrannsókn við lyfleysu til að meta verkun og öryggi þegar sitaglíptín 100 mg einu sinni á dag var bætt við metformín sem fyrir var, komu í ljós umtalsvert bætt blóðsykursgildi samanborið við lyfleysu. Breyting frá upphafsgildum á líkamsþyngd var svipuð hjá sjúklingum sem fengu sitaglíptín og þeim sem fengu lyfleysu. Í þessari rannsókn var tilkynnt um svipaða tíðni blóðsykursfall hjá sjúklingum sem fengu sitaglíptín og þeim sem fengu lyfleysu.

Í 24 vikna þáttarrannsókn með samanburði við lyfleysu á upphafsmeðferð bætti sitaglíptín 50 mg tvisvar á dag ásamt metformíni (500 mg eða 1.000 mg tvisvar á dag) blóðsykursviðmið marktækt miðað við hvort lyf um sig í einlyfja meðferð. Lækkun á líkamsþyngd þegar sitaglíptín var gefið ásamt metformíni var svipuð og kom fram þegar metformín var gefið eitt sér eða lyfleysa; engin breyting kom fram frá upphafsgildum hjá sjúklingum á sitaglíptíni einu sér. Tíðni blóðsykursfalls var svipuð hjá öllum meðferðarhópum.

Rannsókn á sitaglíptíni ásamt metformíni og súlfonýlúrealýfi

24 vikna samanburðarrannsókn við lyfleysu var ætlað að meta verkun og öryggi þegar sitaglíptín (100 mg einu sinni á dag) var bætt við glimepríríð (eitt sér eða ásamt metformíni). Með því að bæta sitaglíptíni við glimepríríð og metformín varð marktæk framför á blóðsykursviðmiðum. Hjá sjúklingum sem fengu sitaglíptín varð lítils háttar aukning á líkamsþyngd (+1,1 kg) samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

Rannsókn á sitaglíptíni ásamt metformíni og PPAR γ örva

Samanburðarrannsókn með lyfleysu sem tók 26 vikur var ætlað að meta verkun og öryggi sitaglíptíns (100 mg einu sinni á dag) ásamt samsetningu af píoglitazóni og metformíni. Með því að bæta sitaglíptíni við píoglitazón og metformín fengust marktækt betri blóðsykursgildi. Breytingar á þyngd frá grunnlínu voru svipaðar fyrir sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með sitaglíptín miðað við þá sem fengu lyfleysu. Tíðni blóðsykursfalls var einnig svipuð hjá sjúklingum sem fengu sitaglíptín eða lyfleysu.

Rannsókn á sitaglíptíni ásamt metformíni og insúlíni

24 vikna samanburðarrannsókn við lyfleysu var ætlað að meta verkun og öryggi þegar sitaglíptín (100 mg einu sinni á dag) var bætt við insúlín (stöðugan skammt í að minnsta kosti 10 vikur) með eða án metformíns (að minnsta kosti 1.500 mg). Hjá sjúklingum sem notuðu forblandað insúlín, var meðaldagsskammtur 70,9 ae/dag. Hjá sjúklingum sem notuðu ekki forblandað insúlín (miðlungs eða langvirk) insúlín var meðaldagsskammtur 44,3 ae/dag. Rannsóknarniðurstöður 73% sjúklinga sem tóku metformín eru sýndar í töflu 2. Með því að bæta sitaglíptíni við insúlín varð marktæk framför á blóðsykursviðmiðum. Ekki reyndist marktæk breyting frá upphafsgildum á þyngd sjúklinga í hvorugum hópnum.

Tafla 2: Niðurstöður úr samanburðarrannsóknum við lyfleysu á langtímablóðsykri (HbA_{1c}) í samsettum meðferðum með sitagliptíni og metformíni*

Rannsókn	Meðal-upphafsgildi HbA _{1c} (%)	Meðalbreyting frá upphafsgildi HbA _{1c} (%)	Lyfleysuleiðrétt meðalbreyting á HbA _{1c} (%) (95% CI)
Sitagliptín 100 mg einu sinni á dag til viðbótar við yfirstandandi metformínmeðferð (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8, -0,5)
Sitagliptín 100 mg einu sinni á dag til viðbótar við yfirstandandi meðferð með glimepíríði + metformíni (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1, -0,7)
Sitagliptín 100 mg einu sinni á dag sem viðbót við yfirstandandi píoglitazón + metformín meðferð [†] (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0, -0,5)
Sitagliptín 100 mg einu sinni á dag sem viðbót við yfirstandandi insúlín + metformín meðferð (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7, -0,4)
Upphafsméðferð (tvisvar á dag) : Sitagliptín 50 mg + metformín 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8, -1,3)
Upphafsméðferð (tvisvar á dag) : Sitagliptín 50 mg + metformín 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3, -1,8)

* Allir sjúklingar sem fengu meðferð (greining samkvæmt meðferðaráætlun (*an intention-to-treat analysis*)).

[†] Greining meðaltals minnstu kvaðrata leiðrétt fyrir undangenginni meðferð við háum blóðsykri, og upphafsgildi.

[‡] p<0,001 m.v. lyfleysu eða lyfleysu + samsetta meðferð.

^{||} HbA_{1c} (%) í 24. viku.

^{††} HbA_{1c} (%) í 26. viku.

[§] Greining meðaltals minnstu kvaðrata leiðrétt fyrir insúlín notkun í heimsókn 1 (forblandað miðað við ekki forblandað [miðlungs- eða langvirkandi], og grunnlínugildi).

Í 52 vikna samanburðarrannsókn á verkun og öryggi þar sem sitagliptín 100 mg einu sinni á dag eða glipizíð (súlfónýlúrealyf) var bætt við einlyfjameðferð með metformíni hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun, lækkaði sitagliptín langtímablóðsykur (HbA_{1c}) svipað og glipizíð (-0,7% meðalbreyting frá upphafsgildum í 52. viku, þar sem langtímablóðsykur við grunnlínu var um 7,5% hjá báðum hópum). Meðalskammtur glipizíðs sem notaður var í samanburðarhópnum var 10 mg á dag og u.þ.b. 40% sjúklinga þurftu glipizíðskammt sem var ≤ 5 mg/dag meðan á rannsókninni stóð. Fleiri sjúklingar í sitagliptínhópnum urðu þó að hætta meðferð vegna skorts á verkun en í glipizíðhópnum. Sjúklingar sem fengu sitagliptín léttust að meðaltali marktækt miðað við upphafsgildi (-1,5 kg), en sjúklingar sem fengu glipizíð þyngdust marktækt (+1,1 kg). Í þessari rannsókn batnaði próinsúlín/insúlín hlutfallið, en það er viðmiðið um nýtni insúlínmyndunar og -losunar, við sitagliptínmeðferð, en versnaði við glipizíðmeðferð. Tíðni blóðsykursfalls í sitagliptínhópnum (4,9%) var marktækt lægri en hjá glipizíðhópnum (32,0%).

Samanburðarrannsókn með lyfleysu á 660 sjúklingum sem tók 24 vikur var ætlað að meta insúlínsparandi verkun og öryggi sitagliptíns (100 mg einu sinni á dag) sem bætt var við insúlín glargín með eða án metformíns (a.m.k. 1.500 mg) til að efla insúlínmeðferð. Hjá þeim sjúklingum sem

tóku metformín var upphafsgildi HbA_{1c} , 8,70% og upphafsgildiinsúlínskammts var 37 a.e./dag. Sjúklingar fengu þau fyrirmæli að aðlaga insúlín glargín skammta með tilliti til gilda úr fastandi blóðsykursmælingum úr fingri. Hjá þeim sjúklingum sem tóku metformín í 24. viku var aukningin á insúlíndagsskammti 19 a.e./dag hjá sjúklingum sem fengu sitaglíptín en 24 a.e. hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Lækkun á HbA_{1c} hjá sjúklingum sem fengu sitaglíptín, metformín og insúlín var -1,35% samanborið við -0,90% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, metformín og insúlín, sem nam -0,45% [95% CI: -0,62; -0,29]. Tíðni blóðsykursfalls var 24,9% hjá sjúklingum sem fengu sitaglíptín, metformín og insúlín og 37,8% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, metformín og insúlín. Mismunurinn var aðallega vegna hærri hlutfalls sjúklinga í lyfleysuhópnum sem upplifðu 3 eða fleiri tilfelli blóðsykursfalls (9,1 á móti 19,8%). Enginn munur var á tíðni alvarlegs blóðsykursfalls.

Metformín

Verkunarháttur

Metformín er bígúaníð með blóðsykurslækkandi áhrif, lækkar bæði grunn og eftirmáltíðar glúkósu í plasma. Það örvar ekki insúlínseytingu og veldur því ekki blóðsykursfalli.

Verkunarháttur metformíns getur verið þrenns konar:

- með lækkun á glúkósaframleiðslu í lifur við hömlun á nýmyndun glúkósa og glýkógensundrun
- í vöðva, með því að auka lítillaga insúlínnæmi og bæta þannig útlæga upptöku glúkósa og nýtingu
- með því að teifa frásog glúkósa úr smáþörmum

Metformín örvar glýkógenmyndun í frumum með áhrifum á glýkógensyntasa. Metformín eykur flutningsgetu sértækra glúkósaflutningspróteína í himnum (GLUT-1 og GLUT-4).

Verkun og öryggi

Í mönnum hefur metformín góð áhrif á fituefnaskipti, burtséð frá verkuninni á hækkaðan blóðsykur. Sýnt hefur verið fram á þetta við lækningarlega skammta í meðallöngum eða langtíma klínískum samanburðarrannsóknum: metformín lækkar heildarkólesteról-, LDLc- og magn þriglýseríða.

Í framvirkri, slembiraðaðri rannsókn (UKPDS) hefur verið sýnt fram á langtímaávinning af gaumgæfilegri blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Við greiningu á niðurstöðum fyrir of þunga sjúklinga sem fengu metformín eftir að mataræði eitt sér hafði brugðist kom eftirfarandi í ljós:

- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkistengdum fylgikvillum hjá metformínhópi (29,8 tilvik/1.000 sjúklingaár) miðað við mataræði eitt sér (43,3 tilvik/1.000 sjúklingaár), $p=0,0023$ og miðað við hópana á einlyfjameðferð með súlfonýlúrealyfi og insúlíni í sameiningu (40,1 tilvik/1.000 sjúklingaár), $p=0,0034$
- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkistengdum dauðsföllum: metformín 7,5 tilvik/1.000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 12,7 tilvik/1.000 sjúklingaár, $p=0,017$
- marktækt minni heildarhætta á dauðsföllum í heild: metformín 13,5 tilvik/1.000 sjúklingaár miðað við mataræði eitt sér 20,6 tilvik/1.000 sjúklingaár ($p=0,011$) og miðað við hópana á einlyfja meðferð með súlfonýlúrealyfi og insúlíni í sameiningu 18,9 tilvik/1.000 sjúklingaár ($p=0,0021$)
- marktækt minni heildarhætta á hjartadrepum: metformín 11 tilvik/1.000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 18 tilvik/1.000 sjúklingaár, ($p=0,01$).

TECOS var slembuð rannsókn með 14.671 sjúklingi, með $HbA_{1c} \geq 6,5$ til 8,0% ásamt staðfestum hjarta- og æðasjúkdómi og fengu sitaglíptín (7.332) 100 mg á sólarhring (eða 50 mg á sólarhring, ef eGFR var í upphafi meðferðar ≥ 30 og < 50 ml/mín/1,73 m²) eða lyfleysu (7.339) sem viðbót við hefðbundna grunnmeðferð fyrir HbA_{1c} og áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma, samkvæmt meðferðaráætlun. Sjúklingar með eGFR < 30 ml/mín/1,73 m² voru ekki teknir inn í rannsóknina. Rannsóknin náði til 2.004 sjúklinga ≥ 75 ára og 3.324 sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 60 ml/mín/1,73 m²).

Meðan á rannsókninni stóð var áætlaður heildarmunur á meðaltali (SD) HbA_{1c} hjá sitaglíptín- og lyfleysuhópnum 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32, -0,27); $p < 0,001$.

Aðalendapunktur varðandi hjarta og æðar var samsettur úr fyrsta dauðsfalli af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt, slag sem ekki var banvænt eða sjúkrahúsinnlögn vegna óstöðugrar hjartaangar. Aukaendapunktur vegna hjarta og æða voru m.a. fyrsta dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt, fyrsta tilvik einstakra þátta í samsettum aðalendapunkti, dauðsfall af hvaða orsökum sem er og sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar.

Eftir eftirfylgni í 3 ár (miðgildi) kom í ljós að sitaglíptín, sem viðbót við hefðbundna meðferð, jók ekki hættu á alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar eða hættu á sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar borið saman við hefðbundna meðferð án sitaglíptín hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (tafla 3).

Tafla 3: Tíðni samsettra niðurstaðna varðandi hjarta og æðar og lykil aukaniðurstöður

	Sitaglíptín 100 mg		Lyfleysa		Áhættuhlut- fall (95% CI)	p-gildi†
	N (%)	Tíðni á hver 100 sjúklingaár*	N (%)	Tíðni á hver 100 sjúklingaár*		
Greining á hópnum samkvæmt meðferðaráætlun						
Fjöldi sjúklinga	7.332		7.339		0,98 (0,89– 1,08)	<0,001
Samsettur aðalendapunktur (Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt, slag sem ekki var banvænt eða sjúkrahúsinnlögn vegna óstöðugrar hjartaangar)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
Samsettur aukaendapunktur (Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt)	745 (10,2)	3.6	746 (10,2)	3,6		
Aukaniðurstöður						
Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89- 1,19)	0,711
Öll tilvik hjartadreps (banvæn og ekki banvæn)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81– 1,11)	0,487
Öll tilvik slags (banvæn og ekki banvæn)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79– 1,19)	0,760
Sjúkrahúsinnlögn vegna óstöðugrar hjartaangar	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70– 1,16)	0,419
Dauðsfall af hvaða orsökum sem er	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90– 1,14)	0,875
Sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83– 1,20)	0,983

* Tíðni fyrir hver 100 sjúklingaár er reiknuð sem $100 \times$ (heildarfjöldi sjúklinga með ≥ 1 tilfelli meðan á æskilegu útsetningartímabili stóð á heildar sjúklingaár við eftirfylgni).

† Byggt á Cox líkani lagskiptu eftir svæðum. Fyrir samsetta endapunkta samsvara p-gildi prófi á jafngildi þar sem leitast er við að sýna að áhættuhlutfall sé minna en 1,3. Fyrir alla aðra endapunkta samsvara p-gildi prófi á mismun á áhættuhlutfalli.

‡ Greining á sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar var aðlöguð að sögu um hjartabilun við upphaf.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Velmetia hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Hjá börnum á aldrinum 10 til 17 ára með sykursýki af tegund 2 og ófullnægjandi blóðsykursstjórnun á metformíni með eða án insúlíns var öryggi og verkun af viðbættu sitaglíptíni metin í tveimur 54 vikna rannsóknum. Viðbót af sitaglíptíni (gefið sem sitaglíptín + metformín eða sitaglíptín + metformín með forðaverkun) var borin saman við viðbót af lyfleysu við metformín eða metformín með forðaverkun.

Þó að yfirburðir í lækkun HbA_{1c} hafi komið fram fyrir sitagliptín + metformín / sitagliptín + metformín með forðaverkun miðað við metformín eftir viku 20 í samandreginni greiningu þessara tveggja rannsókna, var ekki samræmi á niðurstöðum hvorrar rannsóknar fyrir sig. Auk þess kom meiri verkun sitagliptíns + metformíns / sitagliptíns + metformíns með forðaverkun ekki fram í viku 54. Því skal ekki nota Velmetia hjá börnum á aldrinum 10 til 17 ára vegna ófullnægjandi verkunar (sjá upplýsingar um notkun hjá börnum í kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Velmetia

Í jafngildisrannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum var sýnt fram á að Velmetia (sitagliptín/metformín hýdróklóríð) samsettar töflur jafngilda samhliða gjöf á hvoru um sig, sitagliptín fosfati og metformín hýdróklóríði í töfluformi.

Eftirfarandi staðhæfingar endurspeglar lyfjahvörf hvors virks efnis í Velmetia um sig.

Sitagliptín

Frásög

Þegar heilbrigðum einstaklingum var gefinn 100 mg skammtur af sitagliptíni, frásogaðist það hratt og hámarksplasmaþéttni (miðgildi t_{max}) átti sér stað 1 til 4 klst. eftir inntöku. Meðal AUC fyrir sitagliptín í plasma var $8,52 \mu M \cdot klst.$, hámarksþéttni 950 nM. Heildaraðgengi sitagliptíns er u.þ.b. 87%. Þar sem fiturík máltíð sem gefin var samtímis sitagliptíni hafði engin áhrif á lyfjahvörf þess, má gefa sitagliptín bæði með mat og milli mála.

AUC sitagliptíns í plasma jókst í hlutfalli við skammtastærð. Þetta gildi ekki fyrir hámarksþéttni og þéttni eftir 24 klst. (hámarksþéttni jókst meira en í hlutfalli við skammt og þéttni eftir 24 klst. jókst minna en í hlutfalli við skammt).

Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi er um 198 lítrar hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf á stökum 100 mg sitagliptínskammti í bláæð. Afturkræf binding sitagliptíns við plasmaprótein er lág (38%).

Umbrot

Sitagliptín skilst aðallega óbreytt út með þvagi og umbrot er lítið. Um það bil 79% sitagliptíns skiljast út óbreytt í þvagi.

Eftir inntöku á [^{14}C]sitagliptínskammti skildust u.þ.b. 16% af geislavirkninni út sem umbrotsefni sitagliptíns. Sex umbrotsefni greindust í hverfandi mæli, en ekki er búist við að efnin taki þátt í DPP-4 hemlavrirkni sitagliptíns í plasma. *In vitro* rannsóknir gáfu til kynna að takmarkað umbrot sitagliptíns varð aðallega fyrir tilstilli ensímsins CYP3A4, með hjálp CYP2C8.

In vitro niðurstöður sýndu að sitagliptín er ekki hemill CYP samsætuensímanna CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eða 2B6, og örvar ekki CYP3A4 og CYP1A2.

Brotthvarf

Þegar heilbrigðir einstaklingar tóku inn [^{14}C]sitagliptín skammt, skildust u.þ.b. 100% af geislavirka skammtinum út í hægðum (13%) eða þvagi (87%) innan einnar viku frá lyfjagjöf.

Lokahelmingunartími eftir inntöku á 100 mg skammti af sitagliptíni var u.þ.b. 12,4 klukkustundir. Sitagliptín safnast aðeins fyrir í örliðu magni við endurtekna skammta. Nýrnaúthreinsun var u.þ.b. 350 ml/mín.

Brotthvarf sitagliptíns verður fyrst og fremst við nýrnaútskilnað og með virkri pípluseytingu. Sitagliptín er hvarfefni hOAT-3 (human organic anion transporter-3), sem tekur hugsanlega þátt í brotthvarfi sitagliptíns í nýrum. Klínísk þýðing hOAT-3 í flutningi sitagliptíns hefur ekki verið staðfest. Sitagliptín er einnig hvarfefni p-glýkópróteins, sem tekur hugsanlega einnig þátt í miðlun á brotthvarfi sitagliptíns í nýrum. Samt sem áður dró cýklósporín, sem er p-glýkóprótein hemill, ekki úr

nýrnaúthreinsun sitagliptíns. Sitagliptín er ekki hvarfefni fyrir flutningspróteinin OCT2, OAT1 eða PEPT1/2. *In vitro* reyndist sitagliptín ekki hamla OAT3 ($IC_{50}=160\text{ }\mu\text{M}$) eða p-glýkóprótein miðluðum flutningi (allt að $250\text{ }\mu\text{M}$) við þá plasmabéttni sem skiptir máli við meðferð. Í klínískri rannsókn hafði sitagliptín örflit á plasmabéttni dígoxíns, sem bendir til þess að sitagliptín geti verið vægur hemill p-glýkópróteins.

Sérstakir sjúklingahópar

Lyfjahlvörf sitagliptíns hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 voru almennt svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Opin rannsókn á einum skammti var gerð til að meta lyfjahlvörf minnkaðs sitagliptínskammts (50 mg) hjá sjúklingum með langvarandi skerta nýrnastarfsemi á mismunandi stigi samanborið við eðlilega og heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópi. Rannsóknin náði til sjúklinga með vægt, miðlungsmikið og verulega skerta nýrnastarfsemi, sem og sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi í blóðskilun. Auk þess voru áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahlvörf sitagliptíns metin hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og vægt, miðlungsmikið og verulega skerta nýrnastarfsemi (nýrnasjúkdómur á lokastigi meðtalin) með lyfjahlvarfagreiningu þýðis.

Samanborið við heilbrigðan samanburðarhóp jókst AUC fyrir sitagliptín í plasma u.þ.b. 1,2-falt hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) ≥ 60 til $< 90\text{ ml/mín.}$) og u.þ.b. 1,6-falt hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) ≥ 45 til $< 60\text{ ml/mín.}$). Þar sem aukning að þessu marki er ekki klínískt mikilvæg er skammtaaðlögun ekki nauðsynleg hjá þessum sjúklingum.

AUC fyrir sitagliptín í plasma jókst um það bil 2-falt hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) ≥ 30 til $< 45\text{ ml/mín.}$) og u.þ.b. 4-falt hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) $< 30\text{ ml/mín.}$), sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi í blóðskilun meðtaldir. Sitagliptín hvarf á meðalhraða við blóðskilun (13,5% við 3- til 4-klukkustunda blóðskilun sem byrjaði 4 klukkustundum eftir lyfjagjöf).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlagja sitagliptín hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh gildi ≤ 9). Engin klínísk reynsla liggur fyrir vegna sjúklinga með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh gildi > 9). En þar sem sitagliptín skilst aðallega út í gegnum nýrun er ekki búist við að verulega skert lifrastarfsemi hafi áhrif á lyfjahlvörf sitagliptíns.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun vegna aldurs. Aldur hafði ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf sitagliptíns á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum í niðurstöðum úr I. og II. stigs rannsóknum. Hjá öldruðum einstaklingum (65 til 80 ára) var plasmabéttni sitagliptíns um 19% hærri en hjá yngri einstaklingum.

Börn

Lyfjahlvörf sitagliptíns (stakir 50 mg, 100 mg eða 200 mg skammtar) voru rannsökuð hjá börnum (á aldrinum 10 til 17 ára) með sykursýki af tegund 2. Hjá þessu þýði var aðlagð AUC fyrir sitagliptín í plasma um það bil 18% lægra samanborið við fullorðna með sykursýki af tegund 2 fyrir 100 mg skammt. Engar rannsóknir á sitagliptíni hafa verið gerðar hjá börnum < 10 ára.

Aðrir sjúklingahópar

Ekki þarf að aðlagja skammta vegna kyns, kynþáttar eða líkamsþyngdarstuðuls (BMI). Þessir eiginleikar höfðu engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf sitagliptíns á grundvelli samsettrar greiningar á lyfjahlvarfaupplýsingum úr I. stigs rannsóknum og þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum samkvæmt gögnum úr I. og II. stigs rannsóknum.

Metformín

Frásog

Eftir skammt til inntöku af metformíni næst hámarksþéttni í plasma ($t_{\max}$) eftir 2,5 klst. Heildaraðgengi 500 mg metformíntöflu er um 50-60% hjá heilbrigðum einstaklingum. Eftir inntöku var ófrásogað magn sem fannst í hægðum 20-30%.

Eftir gjöf til inntöku er frásog metformíns mettanlegt og ófullkomið. Gengið er út frá að lyfjahvörf metformínfrásogs séu ekki línuleg. Við venjulega skammta og skammtaáætlanir metformíns næst stöðug plasmáþéttni innan 24-48 klst. og er hún yfirleitt undir 1 $\mu\text{g/ml}$. Í klínískum samanburðarrannsóknnum fór hámarksþéttni metformíns í plasma ($C_{\max}$) ekki yfir 4 $\mu\text{g/ml}$, jafnvel við hámarksskammta.

Matur dregur úr magni metformíns og seinkar frásogi lítillega. Eftir að 850 mg skammtur hafði verið gefinn varð vart við 40% lægri hámarksþéttni í plasma, 25% lækkun á AUC og 35 mín. lengri tíma þar til hámarksþéttni í plasma var náð. Ekki er vitað um klínískt vægi þessarar lækkunar.

Dreifing

Próteinbinding í plasma er hverfandi. Metformín fer inn í rauðu blóðkornin. Hámarksþéttni í blóði er lægri en hámarksþéttni í plasma og næst nokkurn veginn á sama tíma. Rauðu blóðkornin auka sennilega dreifingarými. Meðaldreifingarúmmál, V_d er á bilinu 63 – 276 l.

Umbrot

Metformín skilst óbreytt út í þvagi. Engin umbrotsefni hafa greinst í mönnum.

Brotthvarf

Nýrnaúthreinsun metformíns er 400 ml/mín. og gefur það til kynna að metformín skiljist út með gauksúni og píplaseytingu. Eftir skammt til inntöku er sýnilegur lokahelmingunartími brotthvarfs um 6,5 klst. Sé nýrnastarfsemi skert minnkar nýrnaúthreinsun í hlutfalli við kreatínínúthreinsun og lengist því helmingunartími brotthvarfs sem leiðir til hækkaðra gilda metformíns í plasma.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar dýrarrannsóknir hafa verið gerðar á Velmetia.

Í 16 vikna rannsókn þar sem hundar voru meðhöndlaðir með metformíni einu sér eða samsettri meðferð með metformíni og sitaglíptíni sáust engin merki viðbótar eiturvekunar af þessari samsetningu. Skaðleysismörk (NOEL) í þessari rannsókn voru við útsetningu fyrir sitaglíptíni sem var 6 sinnum meiri en hjá mönnum og útsetningu fyrir metformíni sem var 2,5 sinnum meiri en hjá mönnum.

Eftirfarandi upplýsingar fengust úr rannsóknnum sem gerðar voru á hvoru um sig, sitaglíptíni eða metformíni.

Sitaglíptín

Eiturvekun á nýru og lifur komu fram hjá nagdýrum við altæka útsetningu sem var 58 sinnum meiri en hjá mönnum, en skaðleysismörk voru við útsetningu sem var 19 sinnum meiri en hjá mönnum. Frávik í framtönnnum komu fram hjá rottum við 67 falda klínísku útsetningu. Skaðleysismörk þessa voru við 58 falda skammta, á grundvelli 14 vikna rannsókna á rottum. Ekki er vitað um vægi þessara niðurstaðna fyrir menn. Tímabundin meðferðartengd líkamseinkenni, sem sum hver benda til taugaeitrunar, svo sem öndun með opinn munn, munnvatnsmyndun, hvít froðukennd uppköst, ósamhæfðar vöðvahreyfingar, skjálfti, minnkuð virkni og/eða álút staða komu fram hjá hundum þegar útsetning var um 23 föld klínísk útsetning fyrir menn. Að auki sást mjög smávægileg eða smávægileg vefjafræðileg hrörnun á beinagrindarvöðvum við skammta sem leiddu til altækra útsetninga sem nam um 23 faldri útsetningu hjá mönnum. Skaðleysismörk þessara breytinga voru við útsetningu sem var 6 föld klínísk útsetning.

Ekki hefur verið sýnt fram á eiturvekun sitaglíptíns á erfðaeefni í forklínískum rannsóknum. Sitaglíptín reyndist ekki krabbameinsvaldandi í músum. Hjá rottum kom fram aukin tíðni kirtilæxla og krabbameins í lifur við altæka útsetningu sem jafngilti 58 faldri útsetningu hjá mönnum. Þar sem sýnt hefur verið fram á samsvörun milli eiturvekunar á lifur og æxlismyndunar í lifur hjá rottum, var þessi aukna tíðni lifraræxla hjá rottum líklega til komin vegna langvinnrar eiturvekunar í lifur við þennan stóra skammt. Vegna hárra öryggismarka (19 föld við þessi skaðleysismörk) eru þessar æxlisbreytingar ekki taldar skipta máli hjá mönnum.

Engin meðferðartengd áhrif á frjósemi komu fram hjá karlkyns- og kvenkynsrottum sem fengu sitaglíptín fyrir og við þörun.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum komu engar aukaverkanir fram af völdum sitaglíptíns.

Þegar eitúráhrif á æxlun voru rannsökuð kom í ljós smávægileg, meðferðartengd tíðniaukning aflögunar á rifbeinum (rifbein vantar, eru vanþroska eða bogin) hjá rottuungum við meiri altæka útsetningu en 29 falda útsetningu manna. Eiturvekanir á móðurdýr komu fram hjá kaninum við meira en 29 falda útsetningu manna. Vegna hárra öryggismarka bendir þetta ekki til marktækrar frjósemishættu fyrir menn. Sitaglíptín skilst í umtalsverðum mæli út í spenamjólk hjá rottum (mjólk/plasma hlutfall: 4:1).

Metformín

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturvekunum eftir endurtekna skammta, eiturvekunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturvekunum á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

örkristallaður sellulósi (E460)
póvídón K29/32 (E1201)
natríumlárylsúlfat
natríumsterylíumarat

Töfluhúð

pólý(vínýlalkóhól)
makrógól 3350
talkúm (E553b)
títantvíoxíð (E171)
rautt járnnoxíð (E172)
svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ógagnsæjar þynnur (PVC/PE/PVDC og ál).

Pakkningar með 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 filmuhúðuðum töflum, fjölpakkning sem inniheldur 196 (2 pakkningar með 98) og 168 (2 pakkningar með 84) filmuhúðaðar töflur. Pakkning með 50 x 1 filmuhúðuðum töflum í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Velmetia 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

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

Velmetia 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. júlí 2008

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. mars 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKAMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgátinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Velmetia 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
sitagliptín/metformín hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur sitagliptínfosfateinhýdrat, sem jafngildir 50 mg af sitagliptíni og 850 mg af metformín hýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
112 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur
196 filmuhúðaðar töflur
50 x 1 filmuhúðaðar töflur
Fjölpakkning inniheldur 196 (2 pakkningar með 98) filmuhúðaðar töflur
Fjölpakkning inniheldur 168 (2 pakkningar með 84) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Velmetia
50 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MILLI UMBÚÐIR fyrir fjölpakkningu sem inniheldur 2 pakkningar - án bláa boxins
50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

1. HEITI LYFS

Velmetia 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
sitagliptín/metformín hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur sitagliptínfosfateinhýdrat, sem jafngildir 50 mg af sitagliptíni og 850 mg af metformín hýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

98 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu, pakkningarnar má ekki selja stakar.
84 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu, pakkningarnar má ekki selja stakar.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Velmetia
50 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVITT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Velmetia 50 mg/850 mg töflur
sitagliptín/metformín hýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Velmetia 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
sitagliptín/metformín hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur sitagliptínfosfateinhýdrat, sem jafngildir 50 mg af sitagliptíni og 1.000 mg af metformín hýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
112 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur
196 filmuhúðaðar töflur
50 x 1 filmuhúðaðar töflur
Fjölpakkning inniheldur 196 (2 pakkningar með 98) filmuhúðaðar töflur
Fjölpakkning inniheldur 168 (2 pakkningar með 84) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Velmetia
50 mg/1.000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MILLI UMBÚÐIR fyrir fjölpakkningu sem inniheldur 2 pakkningar - án bláa boxins
50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur

1. HEITI LYFS

Velmetia 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
sitagliptín/metformín hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur sitagliptínfosfateinhýdrat, sem jafngildir 50 mg af sitagliptíni og 1000 mg af metformín hýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

98 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu, pakkningarnar má ekki selja stakar.
84 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu, pakkningarnar má ekki selja stakar.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Velmetia
50 mg/1.000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Velmetia 50 mg/1.000 mg töflur
sitagliptín/metformín hýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Velmetia 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Velmetia 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
sitagliptín/metformín hýdróklóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Velmetia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Velmetia
3. Hvernig nota á Velmetia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Velmetia
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Velmetia og við hverju það er notað

Velmetia inniheldur tvö mismunandi lyf sem nefnast sitagliptín og metformín.

- sitagliptín tilheyrir flokki lyfja sem kallast DPP-4 hemlar (dípeptíl peptíðasa 4 hemlar).
- metformín tilheyrir lyfjaflokki sem kallast bigúaníð.

Saman vinna þau að því að hafa stjórn á blóðsykursgildum hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Þetta lyf stuðlar að því að auka insúlín magn sem líkaminn framleiðir eftir máltíð og dregur úr sykurmagninu sem líkaminn framleiðir sjálfur.

Ásamt mataræði og líkamspjálfun stuðlar lyfið að lækun blóðsykurs. Þetta lyf má nota eitt sér eða með nokkrum öðrum lyfjum við sykursýki (insúlíni, súlfónýlúrealýfjum eða glítazónlyfjum).

Hvað er sykursýki af tegund 2?

Við sykursýki af tegund 2 myndar líkaminn ekki nægilegt insúlín og það insúlín sem líkaminn myndar hefur ekki nægilega verkun. Líkaminn getur líka myndað of mikinn sykur. Við það safnast sykur (glúkósi) fyrir í blóðinu. Þetta getur leitt til alvarlegs heilsufarsvanda, til dæmis hjartasjúkdóma, nýrnasjúkdóma, blindu og aflimunar.

2. Áður en byrjað er að nota Velmetia

Ekki má nota Velmetia

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir sitagliptíni eða metformíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með alvarlega skerta nýrnastarfsemi
- ef þú ert með ómeðhöndlaða sykursýki, til dæmis með alvarlega blóðsykurshækkun (háan blóðsykur), ógleði, uppköst, niðurgang, hratt þyngdartap, mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Hætta á mjólkursýrublóðsýringu“ hér á eftir) eða ketónblóðsýringu. Ketónblóðsýring er ástand þar sem efni sem kallast ketón safnast fyrir í blóði og geta leitt til fordás af völdum sykursýki. Einkennin eru m.a. magaverkur, hröð og djúp öndun, syfja eða óvenjuleg ávaxtalykt af andardrætti
- ef þú ert með alvarlega sýkingu eða þjáist af vökvaskorti

- ef þú ferð í röntgenmyndatöku þar sem þú færð litarefni sprautað í æð. Hætta verður töku Velmetia við röntgenmyndatökuna og í tvo daga eftir hana eins og lækningin ráðleggur, það fer eftir nýrnastarfsemi þinni
- ef þú hefur nýlega fengið hjartaáfall eða ert með alvarlegar blóðrásatruflanir svo sem lost eða öndunarerfiðleika
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm
- ef þú neytir áfengis í óhófi (annaðhvort daglega eða öðru hvoru)
- ef þú ert með barn á brjósti

Ekki á að taka Velmetia ef eitthvað af þessu á við og ræddu við lækningu um aðrar leiðir til að hafa stjórn á sykursýkinni. Hafðu samband við lækningu, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en Velmetia er tekið ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Tilkynnt hefur verið um brisbólgu hjá sjúklingum sem hafa tekið Velmetia (sjá kafla 4).

Ef þú finnur fyrir blöðrumyndun í húðinni getur það verið merki um sjúkdóm sem kallast blöðrusóttarlíki. Lækningin gæti beðið þig um að hætta að taka Velmetia.

Hætta á mjólkursýrublóðsýringu

Velmetia getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir, en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring, einkum ef nýrun starfa ekki eðlilega. Hættan á að fá mjólkursýrublóðsýringu eykst einnig þegar um er að ræða ómeðhöndlaða sykursýki, alvarlegar sýkingar, langvarandi föstu eða neyslu áfengis, vökvaskort (sjá nánari upplýsingar hér á eftir), lifrarsjúkdóma og hvers kyns heilsufarsvandamál þar sem hluti líkamans verður fyrir súrefnisskort (svo sem við bráðan alvarlegan hjartasjúkdóm).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu leita ráða hjá lækningu.

Hafðu tafarlaust samband við lækningu til að fá frekari leiðbeiningar ef:

- Þú ert með þekktan arfgengan sjúkdóm sem hefur áhrif á hvatbera (orkuframleiðandi þættir í frumum) eins og MELAS heilkenni (hvatberaheilakvilli ásamt mjólkursýrublóðsýringu og köstum sem líkjast heilablóðfalli) eða MIDD (sykursýki ásamt heyrnarleysi sem erfist frá móður).
- Þú færð einhver af þessum einkennum eftir að þú byrjar að nota metformín: flog, skerta vitræna getu, erfiðleika við líkamshreyfing ar, einkenni sem benda til taugaskemmda (t.d. verk eða dofa), mígreni og heyrnarleysi.

Hættu að taka Velmetia í stuttan tíma ef þú ert með sjúkdóm sem tengja má við vökvaskort

(verulegt tap á líkamsvökvum) svo sem svæsin uppköst, niðurgangur, hiti, mikil útsetning fyrir hita eða ef þú drekkur minni vökva en venjulega. Leitaðu ráða hjá lækningu.

Hættu að taka Velmetia og hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú færð einhver einkenni mjólkursýrublóðsýringar, þar sem þetta ástand getur leitt til dás.

Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru m.a.:

- uppköst
- magaverkur (kviðverkur)
- sinadráttur
- almenn vanlíðunartilfinning og mikil þreyta
- öndunarerfiðleikar
- lækkaður líkamshiti og hjartsláttur

Mjólkursýrublóðsýring er neyðarástand sem verður að meðhöndla á sjúkrahúsi.

Leitið ráða hjá lækningu eða lyfjafræðingi áður en Velmetia er tekið:

- ef þú ert með eða hefur verið með sjúkdóm í brisi (m.a. brisbólgu)
- ef þú ert með eða hefur verið með gallsteina, áfengissýki eða mjög há þríglyseríðgildi (tegund fitu) í blóði. Þessi einkenni geta aukið líkur á að fá brisbólgu (sjá kafla 4).

- ef þú ert með sykursýki af tegund 1. Hún er stundum kölluð insúlínháð sykursýki
- ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð við sitaglíptíni, metformíni eða Velmetia (sjá kafla 4)
- ef þú ert að taka súlfónýlúrealýf eða insúlín, sykursýkislyf ásamt Velmetia þar sem blóðsykursgildi geta lækkað (blóðsykursfall). Læknirinn minnkar hugsanlega skammt súlfónýlúrealýfsins eða insúlínsins

Ef þú þarft að fara í stóra skurðaðgerð verðurðu að hætta að taka Velmetia meðan hún fer fram og í einhvern tíma eftir aðgerðina. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Velmetia.

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en Velmetia er tekið ef ekki liggur ljóst fyrir hvort eitthvað af þessu á við um þig.

Meðan á meðferð með Velmetia stendur mun læknirinn athuga nýrnastarfsemina a.m.k. einu sinni á ári eða oftar ef þú ert í hópi aldraðra og/eða ef nýrnastarfsemi þín fer versnandi.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára. Það hefur ekki verkun hjá börnum og unglingum á aldrinum 10 til 17 ára. Ekki er vitað hvort lyfið sé öruggt og verki þegar það er notað hjá börnum yngri en 10 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Velmetia

Ef þú þarft að fá inndælingu með skuggaefni sem inniheldur jöð í blóðrásina, til dæmis í tengslum við röntgenmyndatöku eða skönnun, verðurðu að hætta að taka Velmetia fyrir inndælinguna eða þegar hún er framkvæmd. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Velmetia.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Hugsanlega er þörf á fleiri rannsóknum á blóðsykri og nýrnastarfsemi, eða læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum af Velmetia. Það er sérstaklega mikilvægt að nefna eftirfarandi:

- lyf (til inntöku, innöndunar eða stungulyf) sem notuð eru við bólgusjúkdómum svo sem astma og liðagigt (barksterar)
- lyf sem auka þvagmyndun (þvagræsilyf)
- lyf notuð til meðferðar við verkjum og bólgu (bólgueyðandi verkjalyf og COX-2-hemlar, svo sem íbúprófen og celecoxib)
- ákveðin lyf til meðferðar við háum blóðþrýstingi (ACE-hemlar og angíótensín II-blokkar
- sértæk lyf til meðferðar við berkjuastma (beta-adrenhermandi lyf)
- skuggaefni með jöði eða lyf með alkóhóli í
- sum lyf sem notuð eru til að meðhöndla magavandamál svo sem cimetidín
- ranolazin, lyf til meðferðar við hjartaöng
- dolutegravir, lyf til meðferðar við HIV-sýkingu
- vandetanib, lyf til meðferðar við sérstakri tegund af krabbameini í skjaldkirtli (merggerðarkrabbamein í skjaldkirtli)
- dígoxín (lyf við óreglulegum hjartslætti og öðrum hjartasjúkdómum). Það getur þurft að mæla magn dígoxíns í blóðinu ef það er tekið samhliða Velmetia.

Notkun Velmetia með áfengi

Forðast skal óhóflega neyslu áfengis meðan Velmetia er tekið þar sem það getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kaflann „Varaðarorð og varúðarreglur“).

Meðganga og brjóstagiðf

Við meðgöngu, brjóstagiðf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Lyfið má ekki nota á meðgöngu. Ekki taka lyfið ef þú ert með barn á brjósti. Sjá kafla 2. **Ekki má nota Velmetia.**

Akstur og notkun véla

Lyfið hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um sundl og svefndrunga í tengslum við notkun sitaglíptíns, sem gæti haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ef lyfið er tekið ásamt lyfjum sem kallast súlfonýlúrea eða með insúlíni getur það valdið blóðsykursfalli sem haft getur áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla eða vinnu án öruggrar fótfestu.

Velmetia inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Velmetia

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- Takið eina töflu:
 - tvisvar á dag til inntöku
 - með mat til að minnka líkur á óþægindum í maga.
- Lækinn gæti þurft að auka skammtinn til að hafa stjórn á blóðsykrinum.
- Lækinn kann að ávísa minni skammti ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi.

Þú skalt halda áfram á mataræði þínu sem lækinn hefur ráðlagt meðan á meðferð með lyfinu stendur og gæta þess að neysla kolvetna dreifist jafnt yfir daginn.

Það er talið ólíklegt að þetta lyf eitt sér geti valdið óeðlilega lágum blóðsykri (blóðsykursfalli). Þegar lyfið er notað ásamt súlfonýlúrealýfi eða insúlíni getur komið fram blóðsykursfall og lækinn getur þurft að minnka skammt súlfonýlúrealýfsins eða insúlínsins.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu strax samband við lækinn ef tekinn er stærri skammtur af lyfinu en mælt er fyrir um. Farðu á sjúkrahús ef þú finnur fyrir einkennum mjólkursýrublóðsýringar svo sem kuldatilfinningu eða vanlíðan, alvarlegri ógleði eða uppköstum, magaverk, þyngdartapi af óþekktum orsökum, sinadrætti eða hröðum andardrætti (sjá kaflann „Varðarorð og varúðarreglur“).

Ef gleymist að taka Velmetia

Ef þú gleymir skammti, skaltu taka hann eins fljótt og þú getur. Ef þú manst ekki eftir því fyrr en komið er að næsta skammti, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og halda áfram að taka lyfið eins og venjulega. Ekki á að taka tvöfaldan skammt af lyfinu.

Ef hætt er að nota Velmetia

Haltu áfram að taka lyfið eins lengi og lækinn ávísar því til að stuðla að áframhaldandi stjórn á blóðsykrinum. Þú skalt ekki hætta notkun lyfsins án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn. Ef þú hættir að taka Velmetia getur blóðsykurinn hækkað aftur.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

STÖÐVIÐ notkun Velmetia og hafið tafarlaust samband við lækinn ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

- Verulegir og langvarandi verkir í kvið (magasvæði) sem gætu leitt út í bakið með eða án ógleði og uppkasta, þar sem þetta gætu verið merki um bólgu í brisi (brísbólgu).
- Velvetia getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum), en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Ef þú færð þessa aukaverkun skaltu **hætta að taka Velvetia og hafa tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús**, þar sem mjólkursýrublóðsýring getur leitt til dás.

Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð (tíðni ekki þekkt), þar með talið útbrot, ofsakláða, blöðrur í húð/húðflögnun og þrútnun í andliti, vörum, tungu og hálsi sem gæti valdið öndunar- eða kyngingarerfiðleikum, skaltu hætta notkun lyfsins og hafa tafarlaust samband við lækinn. Hugsanlegt er að lækinn ávísi þér lyfi við ofnæminu og öðru lyfi við sykursýkinni.

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir eftir að sitaglíptíni hefur verið bætt við metformín:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum): Lágur blóðsykur, ógleði, vindgangur, uppköst.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum): Magaverkur, niðurgangur, hægðatregða, svefndrungi.

Sumir sjúklingar hafa fengið niðurgang, ógleði, vindgang, hægðatregðu, magaverk og uppköst við upphaf samsettrar meðferðar með sitaglíptíni og metformíni (tíðni algengar).

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir við notkun lyfsins ásamt súlfonýlúrealyfi svo sem glímepíríð:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum): Lágur blóðsykur.

Algengar: Hægðatregða.

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir við notkun lyfsins ásamt píoglitazóni:

Algengar: Þrútnar hendur eða fótleggir.

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir við notkun lyfsins ásamt insúlíni:

Mjög algengar: Lágur blóðsykur.

Sjaldgæfar: Munnþurrkur, höfuðverkur.

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir í klínískum rannsóknum þegar sitaglíptín (sem er annað lyfið í Velvetia) var tekið eitt sér eða við notkun eftir markaðssetningu Velvetia eða þegar sitaglíptín hefur verið notað eitt sér eða ásamt öðrum sykursýkislyfjum:

Algengar: Lágur blóðsykur, höfuðverkur, sýking í efri öndunarvegi, stíflað nef eða nefrennsli og særindi í hálsi, slitgigt, verkur í handlegg eða fótlegg.

Sjaldgæfar: Sundl, hægðatregða, kláði.

Mjög sjaldgæfar: Fækkun blóðflagna.

Tíðni ekki þekkt: Nýrnasjúkdómar (sem stundum krefjast skilunar); uppköst, liðverkir, vöðvaverkir, bakverkur, millivefslungnasjúkdómur, blöðrusóttarlíki (tegund af blöðrum í húð).

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir þegar metformín var notað eitt sér:

Mjög algengar: Ógleði, uppköst, niðurgangur, magaverkur og lystarleysi. Þessi einkenni geta komið fyrir þegar þú byrjar að taka metformín og hverfa venjulega við áframhaldandi meðferð.

Algengar: Málmbragð í munni, lækkuð eða lág gildi B12-vítamíns í blóði (meðal einkenna geta verið mikil þreyta, aum og rauð tunga (tungubólga), náladofi og föl eða gulleit húð). Læknirinn mun láta framkvæma rannsóknir til að komast að því hvað veldur þessum einkennum, þar sem sum þeirra geta einnig stafað af sykursýkinni eða öðrum ótengdum kvillum.

Koma örsjaldan fyrir: Lífربولga (sjúkdómur í lifur), ofsakláði, hörundsroði (útbrot) eða kláði.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Velmetia

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Velmetia inniheldur

- Virku innihaldsefni eru sitagliptín og metformín.
 - Hver Velmetia 50 mg/850 mg filmuhúðuð tafla inniheldur sitagliptínfosfateinhýdrat, sem jafngildir 50 mg af sitagliptíni og 850 mg af metformín hýdróklóríði.
 - Hver Velmetia 50 mg/1.000 mg filmuhúðuð tafla inniheldur sitagliptínfosfateinhýdrat, sem jafngildir 50 mg af sitagliptíni og 1.000 mg af metformín hýdróklóríði.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: örkristallaður sellulósi (E460), póvídón K29/32 (E1201), natríumlárýlsúlfat og natríumsterýlfúmarat.
 - Filmuhúð: pólý(vínýlalkóhól), makrógól 3350, talkúm (E553b), titantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172) og svart járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Velmetia og pakkningastærðir

- Velmetia 50 mg/850 mg filmuhúðuðar töflur eru hylkisлага, bleikar, filmuhúðuðar töflur merktar með „515“ öðrum megin.
- Velmetia 50 mg/1.000 mg filmuhúðuðar töflur eru hylkisлага, rauðar, filmuhúðuðar töflur merktar með „577“ öðrum megin.

Ógagnsæjar þynnur (PVC/PE/PVDC og ál). Pakkningar með 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 filmuhúðuðum töflum, fjölpakkning sem inniheldur 196 (2 pakkningar með 98) og 168 (2 pakkningar með 84) filmuhúðuðar töflur. Pakkning með 50 x 1 filmuhúðuðum töflum í rifgötuðum stakskammtapynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

BERLIN-CHEMIE AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Neopharmed Gentili S.p.A.
Tel: + 39 02891321
regulatory@neogen.it

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður { MM/ÁÁÁÁ }.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.