

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Janumet 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 50 mg sitagliptin (som fosfatmonohydrat) og 850 mg metforminhydroklorid. For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Pasienter med diabetes mellitus type 2:

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

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

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Pasienter som ikke har adekvat glykemisk kontroll med maksimal dose metformin som monoterapi

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

Pasienter som går over fra kombinasjonsterapi med sitagliptin og metformin

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

Pasienter som ikke har adekvat glykemisk kontroll med kombinasjonsterapi med maksimal dose metformin og sulfonylureapreparat

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

For pasienter som ikke er adekvat kontrollert med kombinasjonsterapi med maksimal dose metformin og en PPAR γ -agonist

Dosen med Janumet skal tilsvare 50 mg sitagliptin dosert to ganger daglig (100 mg total daglig dose) og en dose av metformin lik dosen som allerede er tatt.

For pasienter som ikke er adekvat kontrollert med kombinasjonsterapi med insulin og høyest tolererte dose metformin

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

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

Alle pasienter skal fortsette med et kosthold som sørger for god fordeling av karbohydratinntaket i løpet av dagen. Overvektige pasienter skal fortsette med et kosthold med begrenset energiinnhold.

Spesielle populasjoner

Redusert nyrefunksjon

Janumet skal ikke gis til pasienter med moderat eller alvorlig redusert nyrefunksjon (kreatininclearance <60 ml/min) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Redusert leverfunksjon

Janumet skal ikke gis til pasienter med redusert leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

Janumet er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

Janumet skal tas to ganger daglig i forbindelse med måltid for å redusere de uønskede gastrointestinale bivirkningene forbundet med metformin.

4.3 Kontraindikasjoner

Janumet er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene (se pkt. 4.4 og 4.8)

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

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

Pankreatitt

Etter markedsføring har akutt pankreatitt blitt spontant rapportert som bivirkning. Pasienter må bli informert om karakteristiske symptomer på akutt pankreatitt: vedvarende alvorlige magesmerter. Etter avsluttet behandling med sitagliptin (med eller uten støttebehandling) har det blitt observert at pankreatitten går over, men veldig sjeldene tilfeller av nekrotiserende eller blødende pankreatitt og/eller død har blitt rapportert. Hvis pankreatitt mistenkes må behandling med Janumet og andre potensielle mistenkte legemidler avsluttes.

Laktacidose

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

Diagnose

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

Nyrefunksjon

Metformin og sitagliptin skilles hovedsakelig ut via nyrene. Risikoen for metforminrelatert laktacidose øker med graden av nedsatt nyrefunksjon, og derfor bør serumkreatininnivået fastsettes regelmessig:

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

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

Hypoglykemi

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

Overfølsomhetsreaksjoner

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

Kirurgi

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

Administrering av jodholdige kontrastmidler

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

Endringer i klinisk status hos pasienter med tidligere kontrollert type 2-diabetes

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

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

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

Forholdsregler ved kombinasjonsterapi

Glukokortikoider (gitt systemisk og lokalt), beta₂-agonister og diuretika har selv hyperglykemisk effekt. Pasienten må informeres og blodsukkermonitorering må utføres oftere, særlig i starten av behandlingen med slike legemidler. Om nødvendig justeres dosen av det antihyperglykemiske legemidlet under behandlingen med andre legemidler og ved seponering av disse.

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

Effekter av andre legemidler på sitagliptin

Kliniske data som er beskrevet nedenfor, tyder på at risikoen for klinisk relevante interaksjoner er lav ved samtidig bruk av andre legemidler.

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

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

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

Effekter av sitagliptin på andre legemidler

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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

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

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

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

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

4.8 Bivirkninger

Det har ikke blitt utført noen terapeutiske kliniske studier med Janumet tablett, men det er vist at Janumet er bioekvivalent med sitagliptin og metformin administrert samtidig (se pkt. 5.2).

Sitagliptin og metformin

Følgende antatte legemiddelrelaterte bivirkninger som ble rapportert hyppigere hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin i kombinasjon med metformin (>0,2 % og forskjell >1 pasient) sammenlignet med placebo i dobbeltblindede studier, er listet opp nedenfor etter MedDRAs systemorganklasser og frekvens (Tabell 1). Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$), svært sjeldne ($< 1/10,000$).

Tabell 1. Bivirkningenes frekvens som identifisert i placebokontrollerte kliniske studier og etter markedsføring

| Bivirkning | Bivirkningens frekvens etter behandlingsregime | | | |
|---|--|---|---|--------------------------------------|
| | Sitagliptin sammen med metformin | Sitagliptin sammen med metformin og et sulfonylureapreparat | Sitagliptin sammen med metformin og et PPAR γ -preparat (rosiglitazon) | Sitagliptin med metformin og insulin |
| Tidspunkt | Uke 24 | Uke 24 | Uke 18 | Uke 24 |
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | | | | |
| soppinfeksjoner i huden | | | Mindre vanlige | |
| Sykdommer i immunsystemet | | | | |
| overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner (se pkt. 4.4) [‡] | Frekvens ikke kjent | | | |
| Stoffskifte- og ernæringsrelaterte sykdommer | | | | |
| hypoglykemi* | | Svært vanlige | Vanlige | Mindre vanlige |
| Nevrologiske sykdommer | | | | |
| hodepine | | | Vanlige | Mindre vanlige |
| somnolens | Mindre vanlige | | | |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | | | | |
| hoste | | | Vanlige [†] | |
| Gastrointestinale sykdommer | | | | |
| diaré | Mindre vanlige | | Vanlige | Vanlige |
| kvalme | Vanlige | | | |
| forstoppelse | | Vanlige | | |
| smarter i øvre abdomen | Mindre vanlige | | | |
| oppkast | Frekvens ikke kjent [‡] | Frekvens ikke kjent [‡] | Vanlige | Frekvens ikke kjent [‡] |
| tørr munn | | | | Mindre vanlige |
| akutt pankreatitt [†] (se pkt. 4.4) | Frekvens ikke kjent | | | |
| fatal og ikke-fatal blødende og nekrotiserende pankreatitt [‡] | Frekvens ikke kjent | | | |
| Hud-og underhudssykdommer | | | | |
| angioødem [‡] | Frekvens ikke kjent | | | |
| utslett [‡] | Frekvens ikke kjent | | | |
| urtikaria [‡] | Frekvens ikke kjent | | | |
| kutan vaskulitt [‡] | Frekvens ikke kjent | | | |
| eksfoliative hudsykdommer [‡] inkludert Stevens-Johnsons syndrom | Frekvens ikke kjent | | | |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | | | | |
| artralgi [‡] | Frekvens ikke kjent | | | |
| myalgi [‡] | Frekvens ikke kjent | | | |
| Sykdommer i nyre og urinveier | | | | |
| nedsatt nyrefunksjon [‡] | Frekvens ikke kjent | | | |
| akutt nyresvikt | Frekvens ikke kjent | | | |

| Bivirkning | Bivirkningens frekvens etter behandlingsregime | | | |
|--|--|---|---|--------------------------------------|
| | Sitagliptin sammen med metformin | Sitagliptin sammen med metformin og et sulfonylureapreparat | Sitagliptin sammen med metformin og et PPAR γ -preparat (rosiglitazon) | Sitagliptin med metformin og insulin |
| Tidspunkt | Uke 24 | Uke 24 | Uke 18 | Uke 24 |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | | | | |
| perifert ødem | | | Vanlige [†] | Mindre vanlige |
| Undersøkelser | | | | |
| reduksjon i blodsukker | Mindre vanlige | | | |

* I kliniske studier av sitagliptin som monoterapi og sitagliptin som del av en kombinasjonsterapi med metformin eller metformin og et PPAR γ -preparat, var hyppigheten av hypoglykemi ved sitagliptinbehandling sammenlignbar med hyppigheten hos pasienter som fikk placebo.

[†] Etter 54 uker.

^{*} Bivirkningene ble identifisert ved overvåking etter markedsføring.

Tilleggsopplysninger om hvert enkelt virkestoff i kombinasjonsdosen

Sitagliptin

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

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

Samlet i de kliniske studiene ble det sett en liten økning i hvite blodlegemer (ca. 200 celler/mikrol forskjell i hvite blodlegemer vs. placebo; gjennomsnittlig antall hvite blodlegemer ved baseline var ca. 6600 celler/mikrol) på grunn av økt antall nøytrofiler. Dette ble observert i de fleste, men ikke alle studier. Denne endringen i laboratorieparametre anses ikke for å være klinisk relevant.

Ingen klinisk relevante endringer i vitale tegn eller EKG (inkludert i QTc-intervall) ble observert ved behandling med sitagliptin.

Metformin

I tabell 2 er bivirkninger presentert etter systemorganklasse og frekvens. Frekvenskategoriseringen er basert på informasjon fra preparatomtalene til metformin som er tilgjengelig i EU.

Tabell 2. Metformins bivirkningsfrekvens basert på data fra kliniske studier og etter markedsføring

| Bivirkning | Frekvens |
|---|---------------|
| Stoffskifte- og ernæringsrelaterte sykdommer | |
| Laktacidose | Svært sjeldne |
| vitamin B12-mangel ^a | Svært sjeldne |
| Nevrologiske sykdommer | |
| metallsmak i munnen | Vanlige |

| Bivirkning | Frekvens |
|--|---------------|
| Gastrointestinale sykdommer | |
| gastrointestinale symptomer ^b | Svært vanlige |
| Sykdommer i lever og galleveier | |
| leverfunksjonslidelser, hepatitt | Svært sjeldne |
| Hud- og underhudssykdommer | |
| urtikaria, erytem, pruritis | Svært sjeldne |

^a Langvarig behandling med metformin har vært satt i forbindelse med manglende vitamin B12-absorpsjon som i svært sjeldne tilfeller kan føre til klinisk signifikant vitamin B12-mangel (dvs. megaloblastisk anemi).

^bGastrointestinale symptomer som kvalme, oppkast, diaré, magesmerter og manglende matlyst forekommer hyppigst i starten av behandlingen og forsvinner spontant i de fleste tilfeller.

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen tilgjengelige data angående overdosering av Janumet.

I kontrollerte kliniske forsøk med friske personer ble enkeltdoser på opptil 800 mg sitagliptin vanligvis godt tolerert. Minimale økninger i QTc, som ikke ble ansett for å være klinisk relevant, ble observert i en studie med en dose på 800 mg sitagliptin. Det foreligger ingen erfaring med doser over 800 mg i kliniske studier på mennesker. I fase 1-multidosestudier ble det ikke observert noen doseavhengig klinisk bivirkning ved administrering av sitagliptin i doser opptil 600 mg per dag i perioder opptil 10 dager og 400 mg per dag i perioder opptil 28 dager.

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling. Kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10BD07

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

Sitagliptin

Sitagliptinfosfat er en aktiv, peroral, potent og svært selektiv hemmer av dipeptidylpeptidase 4-enzymet (DPP-4) til behandling av type 2-diabetes. DPP-4-hemmere er en gruppe legemidler som øker nivåene av aktive inkretinhormoner. Ved å hemme DPP4-enzymet fører sitagliptin til en økning i nivåene av de to kjente aktive inkretinhormonene glukagon-lik peptid-1 (GLP-1) og glukoseavhengig

insulinotropisk peptid (GIP). Inkretinene er en del av et endogent system som er involvert i den fysiologiske reguleringen av glukosehomeostase. Når blodglukosekonsentrasjonen er normal eller forhøyet, øker GLP-1 og GIP insulinsyntesen og frigjøringen av insulin fra betaceller i bukspyttkjertelen. I tillegg senker GLP-1 glukagonsekresjonen fra alfaceller i bukspyttkjertelen, noe som fører til redusert glukoseproduksjon i leveren. Når blodglukosekonsentrasjonen er lav, ses ingen stimulering av insulinfrigjøring eller suppresjon av glukagonsekresjon. Sitagliptin er en potent og svært selektiv hemmer av enzymet DPP-4, og hemmer ikke de nært relaterte enzymene DPP-8 og DPP-9 ved terapeutiske konsentrasjoner. Sitagliptin har en annen kjemisk oppbygning og farmakologisk effekt enn GLP-1-analoger, insulin, sulfonylureapreparater eller meglitinider, biguanider, peroksisomproliferatoraktivert reseptor gamma (PPAR γ)-agonister, alfa-glukosidasehemmere og amylinanaloger.

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

Generelt forbedret sitagliptin den glykemiske kontrollen gitt som monoterapi eller i kombinasjonsbehandling.

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

Studier med sitagliptin i kombinasjon med metformin

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

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

Studie med sitagliptin i kombinasjon med metformin og et sulfonylureapreparat

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

Studie med sitagliptin i kombinasjon med metformin og en PPAR γ -agonist

En 54-ukers placebokontrollert studie ble utformet for å evaluere effekten og sikkerheten av sitagliptin (100 mg en gang daglig) i tillegg til kombinasjonen rosiglitazon og metformin. Sitagliptin i tillegg til rosiglitazon og metformin førte til signifikant forbedring i glykemiske parametre ved det primære

endepunktet i uke 18, og forbedringen ble opprettholdt gjennom hele studien. Endring fra baseline i kroppsvekt var lik hos pasienter behandlet med sitagliptin sammenlignet med placebo (1,9 vs.1,3 kg).

Studie med sitagliptin i kombinasjon med metformin og insulin

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

Tabell 3: HbA_{1c}-resultater fra placebokontrollerte studier av kombinasjonsbehandling med sitagliptin og metformin*

| Studie | Gjennomsnittlig baseline HbA _{1c} (%) | Gjennomsnittlig endring fra baseline HbA _{1c} (%) [†] | Placebo-korrigert gjennomsnittlig endring fra baseline HbA _{1c} (%) [‡] (95 % CI) |
|---|--|---|---|
| Sitagliptin 100 mg en gang daglig i tillegg til pågående metforminbehandling (N=453) | 8,0 | -0,7 [†] | -0,7 [‡] (-0,8, -0,5) |
| Sitagliptin 100 mg en gang daglig i tillegg til pågående glimepirid + metforminbehandling (N=115) | 8,3 | -0,6 [†] | -0,9 [‡] (-1,1, -0,7) |
| Sitagliptin 100 mg en gang daglig i tillegg til pågående rosiglitazon + metforminbehandling (N=170) | | | |
| Uke 18 | 8,8 | -1,0 [†] | -0,7 [‡] (-1,0, -0,5) |
| Uke 54 | 8,8 | -1,0 [†] | -0,8 [‡] (-1,0, -0,5) |
| Sitagliptin 100 mg en gang daglig i tillegg til pågående behandling med insulin + metformin (N=223) | 8,7 | -0,7 [§] | -0,5 ^{§‡} (-0,7, -0,4) |
| Startbehandling (to ganger daglig) : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183) | 8,8 | -1,4 [†] | -1,6 [‡] (-1,8, -1,3) |
| Startbehandling (to ganger daglig) : Sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178) | 8,8 | -1,9 [†] | -2,1 [‡] (-2,3, -1,8) |

* Alle pasientene behandlet i populasjonen ("intention to treat"- analyse).

[†] Minste kvadrat gjennomsnitt justert for tidligere antihyperglykemisk behandlingsstatus og baselineverdier.

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

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

[§] Minste kvadrat gjennomsnitt justert for insulinbruk ved visitt 1 (ferdigblandet versus ikke ferdigblandet [middels eller langtidsvirkende]) og baselineverdier.

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

Metformin

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

Metformin kan virke via tre virkningsmekanismer:

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

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

Positiv effekt på lipidmetabolismen er observert hos mennesker uavhengig av preparatets virkning på forhøyet glukosemengde i blodet. Dette er vist ved terapeutiske doser i kontrollerte kliniske studier av middels og lang varighet: metformin reduserer total kolesterol, LDL-kolesterol og triglyseridnivåer. Den prospektive randomiserte (UKPDS) studien har fastslått den langsiktige positive effekten av intensiv blodsukkerkontroll ved type 2 diabetes. Analyse av resultatene hos overvektige pasienter som ble behandlet med metformin etter å ha mislykkes på diett som eneste behandling, viste:

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

Det europeiske legemiddelkontoret har fraveket kravet om å sende inn resultatene fra studier med Janumet i en eller flere undergrupper hos barnepopulasjonen med type 2 diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for informasjon om bruk hos barn).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Janumet

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

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

Sitagliptin

Absorpsjon

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

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

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

Utskillelse

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

Eliminasjonen av sitagliptin skjer primært via renal utskillelse og involverer aktiv tubulær sekresjon. Sitagliptin er et substrat for hOAT-3 (human organic anion transporter-3), som kan være involvert i den renale eliminasjonen av sitagliptin. Den kliniske relevansen av hOAT-3 i sitagliptintransport er ikke fastslått. Sitagliptin er også et substrat av p-glykoprotein, som også kan være involvert i mediering av den renale eliminasjonen av sitagliptin. Ciklosporin, en p-glykoproteinhemmer, reduserte imidlertid ikke den renale clearance av sitagliptin. Sitagliptin er ikke et substrat for OCT2 eller OAT1 eller PEPT1/2 transportører. *In vitro* hemmer ikke sitagliptin OAT3 ($IC_{50}=160 \mu\text{M}$) eller p-glykoprotein (opptil $250 \mu\text{M}$) mediert transport ved terapeutisk relevante plasmakonsentrasjoner. I en klinisk studie hadde sitagliptin en liten effekt på plasmadigoksinkonsentrasjoner, som indikerer at sitagliptin kan være en mild hemmer av p-glykoprotein.

Pasientkarakteristika

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

Redusert nyrefunksjon

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

Pasienter med mild redusert nyrefunksjon hadde ikke en klinisk relevant økning i plasmakonsentrasjonen av sitagliptin sammenlignet med normale, friske kontrollpersoner. En ca. dobling i AUC i plasma for sitagliptin ble observert hos pasienter med moderat redusert nyrefunksjon, og en ca. firedobling ble observert hos pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon og pasienter med ESRD på hemodialyse sammenlignet med normale, friske kontrollpersoner. Sitagliptin ble i liten grad fjernet med hemodialyse (13,5 % i løpet av en hemodialysebehandlingen på 3 til 4 timer som startet 4 timer etter inntak av dosen). Sitagliptin er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med moderat eller alvorlig redusert nyrefunksjon, inkludert ESRD, siden erfaring hos disse pasientene er for begrenset (se pkt. 4.2).

Redusert leverfunksjon

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

Eldre

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

Pediatrik populasjon

Det er ikke utført studier med sitagliptin gitt til barn.

Andre pasientkarakteristika

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

Metformin

Absorpsjon

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

Etter peroral administrasjon er absorpsjonen av metformin mettet og ufullstendig. Det antas at metformins absorpsjonsfarmakokinetikk er ikke-lineær. Ved anbefalt dosering og doseringsintervall oppnås steady state-plasmakonsentrasjon innen 24 til 48 timer og ligger generelt på under 1 μ g/ml. I kontrollerte kliniske studier oversteg ikke maksimalt metformin-plasmanivå (C_{max}) 4 μ g/ml, selv ikke ved maksimale doser.

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Utskillelse

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført dyreforsøk med Janumet.

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

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

Sitagliptin

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

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

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

I en studie av pre-/postnatal utvikling hos rotter hadde sitagliptin ingen bivirkninger. Studier av reproduksjonstoksitet viste en svak behandlingsrelatert økt insidens av føtale ribbensmalformasjoner (manglende, hypoplastiske og bølgeformede ribben) i avkom av rotter ved systemiske eksponeringsnivåer som var over 29 ganger høyere enn eksponeringsnivåene for mennesker. Maternell toksitet ble sett hos kaniner ved eksponeringsnivåer som var over 29 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker. På grunn av de høye sikkerhetsmarginene tyder ikke

disse funnene på en relevant risiko for reproduksjonen hos mennesker. Sitagliptin utskilles i betydelige mengder i morsmelken hos rotter (melk/plasma-forhold: 4:1).

Metformin

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

mikrokrystallinsk cellulose (E460)
povidon K29/32(E1201)
natriumlaurylsulfat
natriumstearyl fumarat

Drasjering:

polyvinylalkohol
makrogol 3350
talkum (E553b)
titaniumdioksid (E171)
rød jernoksid (E172)
sort jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

24 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/1/08/455/001/NO
EU/1/08/455/002/NO
EU/1/08/455/003/NO
EU/1/08/455/004/NO
EU/1/08/455/005/NO
EU/1/08/455/006/NO
EU/1/08/455/007/NO
EU/1/08/455/015/NO

9. DATO FOR FØRSTE MT/SISTE FORNYELSE

16. juli 2008

10. OPPDATERINGSDATO

24.08.2011

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