

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sitagliptin Zentiva ApS 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Sitagliptin Zentiva ApS 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Sitagliptin Zentiva ApS 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sitagliptin Zentiva ApS 25 mg kalvopäällysteiset tabletit: Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää sitagliptiinifosfaattimonohydraattia, joka vastaa 25 mg sitagliptiinia.

Sitagliptin Zentiva ApS 50 mg kalvopäällysteiset tabletit: Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää sitagliptiinifosfaattimonohydraattia, joka vastaa 50 mg sitagliptiinia.

Sitagliptin Zentiva ApS 100 mg kalvopäällysteiset tabletit: Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää sitagliptiinifosfaattimonohydraattia, joka vastaa 100 mg sitagliptiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Sitagliptin Zentiva ApS 25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreät, kaksoiskuperat, vaaleanpunaiset, halkaisijaltaan noin 5,6 mm.

Sitagliptin Zentiva ApS 50 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreät, kaksoiskuperat, beigenväriset, halkaisijaltaan noin 7,1 mm, toisella puolella kaiverrus ”Z”.

Sitagliptin Zentiva ApS 100 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreät, kaksoiskuperat, oranssista ruskeaan, halkaisijaltaan noin 9,1 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sitagliptin Zentiva ApS on tarkoitettu tyypin 2 diabetesta sairastaville aikuisille potilaille parantamaan glukoositasapainoa:

yksinään käytettynä:

- potilaille, joiden veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa pelkällä ruokavaliolla ja liikunnalla eikä metformiinin käyttö ole tarkoituksenmukaista vasta-aiheiden vuoksi tai metformiini ei ole siedetty.

kahden suun kautta otettavan lääkkeen yhdistelmähoidossa yhdessä:

- metformiinin kanssa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja metformiinilla yksinään.
- sulfonyyliurean kanssa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja sulfonyyliurean suurimmalla siedetyllä annoksella yksinään, ja kun metformiinin käyttö ei ole tarkoituksenmukaista vasta-aiheiden vuoksi tai kun metformiini ei ole siedetty.
- PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) -agonistin (tiatsolidiinidionin) kanssa, kun PPAR γ -agonistin käyttö on tarkoituksenmukaista ja kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja PPAR γ -agonistilla yksinään.

kolmen suun kautta otettavan lääkkeen yhdistelmähoidossa yhdessä:

- sulfonyyliurean ja metformiinin kanssa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja näiden kahden lääkevalmisteen yhdistelmähoidolla.
- PPAR γ -agonistin ja metformiinin kanssa, kun PPAR γ -agonistin käyttö on tarkoituksenmukaista ja kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja näiden kahden lääkevalmisteen yhdistelmähoidolla.

Sitagliptin Zentiva ApS on tarkoitettu käytettäväksi myös insuliinin lisähoitona (metformiinin kanssa tai ilman sitä), kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja vakaalla insuliiniannoksella.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos on 100 mg sitagliptiinia kerran vuorokaudessa. Kun valmistetta käytetään yhdessä metformiinin ja/tai PPAR γ -agonistin kanssa, metformiinin ja/tai PPAR γ -agonistin annos pidetään samana, kun Sitagliptin Zentiva ApS lisätään hoitoon.

Kun Sitagliptin Zentiva ApS-valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voidaan sulfonyyliurean tai insuliinin pienempää annosta harkita hypoglykemian vaaran pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Jos potilas unohtaa ottaa Sitagliptin Zentiva ApS-annoksen, hänen on otettava se heti muistaessaan. Samana päivänä ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Jos sitagliptiinia aiotaan käyttää yhdessä jonkin muun diabeteslääkkeen kanssa, tämän lääkkeen käyttöehdot munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on tarkistettava.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulusten suodatusnopeus [GFR] $\geq 60 - < 90$ ml/min).

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (GFR $\geq 45 - < 60$ ml/min).

Kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (GFR $\geq 30 - < 45$ ml/min) Sitagliptin Zentiva ApS-annos on 50 mg kerran vuorokaudessa.

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (GFR $\geq 15 - < 30$ ml/min) ja loppuvaiheen munuaissairaudessa (ESRD) (GFR < 15 ml/min), mukaan lukien hemodialyysia tai peritoneaalidialyysia vaativa munuaisten vajaatoiminta, Sitagliptin Zentiva ApS-annos on 25 mg kerran vuorokaudessa. Lääkitys voidaan antaa dialyysin ajankohdasta riippumatta.

Koska munuaisten vajaatoiminta vaatii annoksen muuttamista, munuaistoiminnan arvioimista suositellaan ennen Sitagliptin Zentiva ApS-hoidon aloittamista ja ajoittain sen jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä ja kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa. Sitagliptin Zentiva ApS-hoitoa ei ole tutkittu vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä, ja hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 5.2).

Koska sitagliptiini poistuu ensisijaisesti munuaisten kautta, vaikean maksan vajaatoiminnan ei kuitenkaan oleteta vaikuttavan sitagliptiinin farmakokinetiikkaan.

Ikäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen iän perusteella ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Sitagliptin Zentiva ApS-valmistetta voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Sitagliptin Zentiva ApS-valmistetta ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden eikä diabeettisen ketoasidoosin hoidossa.

Akuutti haimatulehdus

DPP-4:n estäjien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen riski. Potilaille tulee kertoa akuutin haimatulehduksen tyypillisestä oireesta: jatkuva, voimakas vatsakipu. Haimatulehduksen on todettu hävinneen, kun sitagliptiinin käyttö on lopetettu (tukihoidon kanssa tai ilman sitä), mutta hyvin harvoja nekrotisoivia tai hemorragisia haimatulehduksia ja/tai kuolemia on raportoitu. Jos haimatulehdistusta epäillään, Sitagliptin Zentiva ApS-valmisteen ja muiden sitä mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden käyttö tulee lopettaa. Jos akuutin haimatulehduksen diagnoosi on varmistunut, Sitagliptin Zentiva ApS-hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aiemmin ollut haimatulehdus.

Hypoglykemia muiden antihyperglykeemisten lääkkeiden kanssa käytettynä

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa sitagliptiinia annettiin yksinään tai osana yhdistelmähoitoa lääkevalmisteiden kanssa, joiden ei tiedetä aiheuttavan hypoglykemiaa (ts. metformiini ja/tai PPAR γ -agonisti), hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinihoidon aikana samassa määrin kuin plaseboa saaneilla potilailla.

Hypoglykemiaa havaittiin, kun sitagliptiinia käytettiin yhdessä insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa. Siksi hypoglykemian vaaran pienentämiseksi voidaan harkita pienempää sulfonyyliurea- tai insuliiniannosta (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Sitagliptiini erittyy munuaisten kautta. Potilaille, joiden GFR on < 45 ml/min ja hemodialyysia tai peritoneaalidialyysia tarvitseville ESRD-potilaille suositellaan pienempää annostusta, jotta plasman sitagliptiiniipitoisuus pysyisi samalla tasolla kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Jos sitagliptiinia aiotaan käyttää yhdessä jonkin muun diabeteslääkkeen kanssa, tämän lääkkeen käyttöehdot munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on tarkistettava.

Yliherkkyysreaktiot

Sitagliptiinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vakavia yliherkkyysreaktioita lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön. Näitä reaktioita ovat mm. anafylaksia, angioedeema sekä eksfoliativiset ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndrooma. Reaktiot ilmenivät ensimmäisen kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, joskus jopa ensimmäisen annoksen jälkeen. Jos yliherkkyysreaktiota epäillään, Sitagliptin Zentiva ApS-hoito on keskeytettävä. Tapahtuman muut mahdolliset syyt on selvitettävä ja aloitettava vaihtoehtoinen diabeteslääkitys.

Rakkulainen pemfigoidi

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

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset sitagliptiiniiin

Alla esitetyt kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten vaara on pieni käytettäessä sitagliptiinia samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa.

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

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

Metformiini: Metformiini ei muuttanut merkittävästi sitagliptiiniiin farmakokinetiikkaa tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, kun sitä annettiin toistuvina annoksina 1000 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä 50 mg:n sitagliptiiniiinannoksen kanssa.

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

Sitagliptiiniiin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Sitagliptiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla käytettäessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Koska tietoa ei ole, Sitagliptin Zentiva ApS-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö sitagliptiini ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että sitagliptiini erittyy imettävän emon maitoon. Sitagliptin Zentiva ApS-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sitagliptiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin huomioitava, että heitehuimausta ja uneliaisuutta on raportoitu esiintyneen.

Potilaita tulee lisäksi varoittaa hypoglykemian mahdollisuudesta, kun Sitagliptin Zentiva ApS-valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavia haittavaikutuksia on raportoitu, mukaan lukien haimatulehdusta ja yliherkkyysoireita. Hypoglykemiaa on raportoitu yhteiskäytössä sulfonyyliurean (4,7–13,8 %) ja insuliinin (9,6 %) kanssa (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu alla (taulukko 1) elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintymistiheys plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa pelkällä sitagliptiinilla sekä lääkevalmisteen tultua markkinoille

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintymistiheys
Veri ja imukudos	
trombosytopenia	Harvinainen
Immuunijärjestelmä	
yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ^{*,†}	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
hypoglykemia [†]	Yleinen
Hermosto	
päänsärky	Yleinen
heitehuimaus	Melko harvinainen

Haettavaikutus	Haettavaikutuksen esiintymistiheys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
interstitiaalinen keuhkosairaus*	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	
ummetus	Melko harvinainen
oksentelu*	Tuntematon
akuutti haimatulehdus*,†,‡	Tuntematon
fataali ja ei-fataali hemorraginen ja nekrotisoiva haimatulehdus*,†	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	
kutina*	Melko harvinainen
angioedeema*,†	Tuntematon
ihottuma*,†	Tuntematon
nokkosihottuma*,†	Tuntematon
ihon vaskuliitti*,†	Tuntematon
eksfoliativiset ihoreaktiot mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndrooma*,†	Tuntematon
rakkulainen pemfigoidi*	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	
nivelsärky*	Tuntematon
lihassärky*	Tuntematon
selkäsärky*	Tuntematon
artropatia*	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	
heikentynyt munuaisten toiminta*	Tuntematon
äkillinen munuaisten vajaatoiminta*	Tuntematon

* Haettavaikutukset todettiin lääkevalmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

† Ks. kohta 4.4.

‡ Ks. jäljempänä *Kardiovaskulaarista turvallisuutta kartoittava tutkimus (TECOS)*.

Valikoitujen haettavaikutusten kuvaus

Yllä lueteltujen lääkkeen käyttöön liittyvien haettavaikutusten lisäksi seuraavia haettavaikutuksia raportoitiin riippumatta syy-yhteydestä lääkitykseen ja niitä esiintyi vähintään 5 %:lla ja ne olivat yleisempiä sitagliptiinia saaneilla potilailla: ylähengitystieinfektio ja nasofaryngiitti.

Lisäksi seuraavia haettavaikutuksia on raportoitu riippumatta syy-yhteydestä lääkitykseen ja niitä esiintyi useammin sitagliptiinia saaneilla potilailla (alle 5 %:lla, mutta esiintymistiheys oli yli 0,5 % suurempi sitagliptiinia saaneilla kuin verrokkiryhmässä): artroosi ja kipu raajoissa.

Joitain haettavaikutuksia todettiin useammin tutkimuksissa, joissa annettiin sitagliptiinia yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa, kuin pelkästään sitagliptiinia saaneilla tehdyissä tutkimuksissa. Näitä haettavaikutuksia olivat hypoglykemia (esiintymistiheys hyvin yleinen sulfonyyliurean ja metformiinin yhdistelmän kanssa), influenssa (yleinen insuliinin kanssa (metformiinin yhdistettynä tai ilman)), pahoinvointi ja oksentelu (yleinen metformiinin kanssa), ilmavaivat (yleinen metformiinin tai pioglitatsonin kanssa), ummetus (yleinen sulfonyyliurean ja metformiinin yhdistelmän kanssa), perifeerinen turvotus (yleinen pioglitatsonin tai pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmän kanssa), uneliaisuus ja ripuli (melko harvinainen metformiinin kanssa) ja suun kuivuminen (melko harvinainen insuliinin kanssa (metformiinin yhdistettynä tai ilman)).

Pediatriset potilaat

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla 10–17-vuotiailla pediatrisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sitagliptiinin haettavaikutusprofiili oli vertailukelpoinen aikuisilla havaittuun.

Kardiovaskulaarista turvallisuutta kartoittava tutkimus TECOS

TECOS-tutkimuksen (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) lähtöryhmien mukaisessa (intention-to-treat, ITT) potilasjoukossa oli mukana 7332 potilasta, jotka saivat sitagliptiinia 100 mg vuorokaudessa (tai 50 mg/vrk, jos lähtötilanteen eGFR-arvo oli ≥ 30 ja < 50 ml/min/1,73 m²), ja 7339 potilasta, jotka saivat plaseboa. Kumpikin hoito lisättiin tavanomaiseen hoitoon, joka tähtäsi paikallisten hoitosuositusten mukaisiin HbA_{1c}:n ja kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden tavoitteisiin. Vakavien haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuus oli sitagliptiinia saaneilla potilailla samanlainen kuin plaseboa saaneilla potilailla.

Lähtöryhmien mukaisessa (ITT) potilasjoukossa vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus potilailla, jotka käyttivät lähtötilanteessa insuliinia ja/tai sulfonyyliureaa, oli sitagliptiiniryhmässä 2,7 % ja plaseboryhmässä 2,5 %. Potilailla, jotka eivät käyttäneet lähtötilanteessa insuliinia ja/tai sulfonyyliureaa, vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus oli sitagliptiiniryhmässä 1,0 % ja plaseboryhmässä 0,7 %. Vahvistettujen haimatulehdustapahtumien ilmaantuvuus oli sitagliptiiniryhmässä 0,3 % ja plaseboryhmässä 0,2 %.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

Sitagliptiini poistuu dialyysissä melko vähäisessä määrin. Kliinisissä tutkimuksissa noin 13,5 % annoksesta poistui 3–4 tuntia kestäneen hemodialyysin aikana. Pitkitettyä hemodialyysia voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua. Ei tiedetä, poistuuko sitagliptiini peritoneaalidialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjät, ATCKoodi: A10BH01.

Vaikutusmekanismi

Sitagliptiini kuuluu oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden ryhmään, josta käytetään nimeä dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4:n) estäjät. Tällä lääkevalmisteella havaittu

glukoositasapainon paraneminen voi johtua aktiivisten inkretiinihormonien pitoisuuksia suurentavasta vaikutuksesta. Inkretiinihormoneja, mukaan lukien glukagonin kaltainen peptidi-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) ja glukoosista riippuvainen insulintrooppinen polypeptidi (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP), vapautuu suolistosta koko vuorokauden ajan, ja pitoisuudet suurenevät aterioiden jälkeen. Inkretiinit ovat osa endogeenista järjestelmää, joka osallistuu elimistön glukoositasapainon fysiologiseen säätelyyn. Kun veren glukoosipitoisuus on normaali tai suurentunut, GLP-1 ja GIP lisäävät insuliinin tuotantoa ja vapautumista haiman beetasoluista syklisten AMP:n toimintaan perustuvien solunsisäisten signaalinsiirtojärjestelmien välityksellä. Tyypin 2 diabeteksen eläinkoemalleissa hoito GLP-1:llä tai DPP-4-estäjillä parantaa beetasolujen reaktioherkkyttä glukoosiin ja stimuloi insuliinin biosynteesiä ja vapautumista. Insuliinipitoisuuden suurentuessa kudosten glukoosinotto tehostuu. Lisäksi GLP-1 vähentää glukagonin eritystä haiman alfasoluista. Glukagonipitoisuuden pieneneminen ja insuliinipitoisuuden suureneminen vähentävät yhdessä maksan glukoosintuotantoa, mikä pienentää veren glukoosipitoisuutta. GLP-1:n ja GIP:n vaikutukset ovat glukoosista riippuvia siten, että kun veren glukoosipitoisuus on alhainen, GLP-1:n ei havaita stimuloivan insuliinin vapautumista eikä estävän glukagonin eritystä. Sekä GLP-1:n että GIP:n insuliinin vapautumista stimuloiva vaikutus tehostuu, kun veren glukoosipitoisuus nousee normaalipitoisuuksien yläpuolelle. GLP-1 ei heikennä hypoglykemian aiheuttamaa normaalia glukagonivastetta. DPP-4-entsyymi hydrolysoi inkretiinihormonit nopeasti inaktiivisiksi hajoamistuotteiksi, mikä rajoittaa GLP-1:n ja GIP:n vaikutusta. Sitagliptiini estää DPP-4:n aiheuttamaa inkretiinihormonien hydrolyysiä ja lisää siten GLP-1:n ja GIP:n aktiivisten muotojen määrää plasmassa. Suurentamalla aktiivisten inkretiinien pitoisuuksia sitagliptiini lisää insuliinin vapautumista ja pienentää glukagonipitoisuutta glukoosista riippuvaisesti. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla hyperglykemisillä potilailla nämä insuliini- ja glukagonipitoisuuksien muutokset pienentävät hemoglobiini A_{1c}-arvoa (HbA_{1c}) ja laskevat glukoosin paasto- ja aterianjälkeisiä arvoja. Sitagliptiinin glukoosista riippuvainen vaikutusmekanismi eroaa sulfonyyliurean vaikutusmekanismista. Sulfonyyliureat lisäävät insuliinin erittymistä myös silloin, kun veren glukoosipitoisuus on alhainen, mikä voi johtaa hypoglykemiaan tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla ja terveillä henkilöillä. Sitagliptiini on voimakas ja erittäin selektiivinen DPP-4-entsyymin estäjä, eikä estä tälle läheistä sukua olevien DPP-8- ja DPP-9-entsyymien toimintaa terapeuttisilla pitoisuuksilla.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Kaiken kaikkiaan sitagliptiini paransi glukoositasapainoa, kun sitä käytettiin yksin tai yhdistelmähoitona tyypin 2 diabetesta sairastaville aikuisille potilaille (ks. taulukko 2).

Kahdessa tutkimuksessa arvioitiin sitagliptiinihoidon tehoa ja turvallisuutta ainoana lääkkeenä. Sitagliptiini paransi 100 mg:n annoksina yksinään kerran vuorokaudessa merkittävästi HbA_{1c}-arvoja, plasman glukoosipitoisuuden paastoarvoja (FPG) ja 2 tunnin kuluttua aterialta mitattuja glukoosiarvoja (PPG) plaseboon verrattuna kahdessa tutkimuksessa, joista toinen kesti 18 viikkoa ja toinen 24 viikkoa. Beetasolutoimintaa kuvaavien sijaismuuttujien paranemista todettiin. Näitä olivat HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), proinsuliini-insuliini-suhde ja beetasolujen reaktioherkkyden määrittäminen ateriasituskokeella (meal tolerance test), jossa näytteet otettiin lyhyin väliajoin. Hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin plaseboa saaneilla. Sitagliptiinihoitoa saaneiden potilaiden paino ei noussut lähtötasosta kummassakaan tutkimuksessa, sen sijaan plaseboa saaneiden potilaiden paino laski hiukan.

Kahdessa 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa sitagliptiinia annettiin 100 mg kerran vuorokaudessa lisähoitona, joko metformiiniin tai pioglitatsoniin yhdistettynä, sitagliptiini paransi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä merkittävästi plaseboon verrattuna. Painon muutos lähtötasosta oli samaa luokkaa sekä sitagliptiinia että plaseboa saaneilla potilailla. Näissä

tutkimuksissa hypoglykemiaa raportoitiin esiintyneen yhtä paljon sitagliptiinia ja plaseboa saaneilla potilailla.

24 viikkoa kestäneessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta glimepiridiin yhdistettynä, joko yksin tai yhdessä metformiinin kanssa. Sitagliptiinin lisääminen joko pelkästään glimepiridiin tai glimepiridiin ja metformiiniin pienensi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä. Sitagliptiinihoitoa saaneiden potilaiden paino nousi lievästi verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin.

Plasebokontrolloidussa 26 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmähoitoon lisätyn sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta. Sitagliptiinin lisääminen pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmään paransi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä. Painon muutos lähtötasosta oli sitagliptiinia saaneilla potilailla samaa luokkaa kuin plaseboa saaneilla. Myös hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin plaseboa saaneilla.

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

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

Taulukko 2. HbA_{1c}-arvot plasebokontrolloiduissa monoterapia- ja yhdistelmähoitotutkimuksissa*

Tutkimus	Lähtötason keskimääräinen HbA _{1c} -arvo (%)	HbA _{1c} -arvon keskimääräinen muutos (%) lähtötasosta [†]	Plasebokorjattu HbA _{1c} -arvon keskimääräinen muutos (%) [†] (95 % CI)
Monoterapiatutkimukset			
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa [§] (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8, -0,4)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa [¶] (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0, -0,6)
Yhdistelmähoitotutkimukset			
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättynä metformiinihoitoon [¶] (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättynä pioglitatsonihoitoon [¶] (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättynä	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)

glimepiridihoitoon ^o (N=102)			
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättyinä glimepiridi- + metformiinihoitoon ^o (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättyinä pioglitatsooni- + metformiinihoitoon [#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0, -0,5)
Aloitushoitona (kahdesti vuorokaudessa) ^o : Sitagliptiini 50 mg + metformiini 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Aloitushoitona (kahdesti vuorokaudessa) ^o : Sitagliptiini 50 mg + metformiini 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättyinä insuliinihoitoon (+/- metformin) ^o (N=305)	8,7	-0,6	-0,6 ^{‡¶} (-0,7, -0,4)

* Kaikki hoidetut potilaat (intention-to-treat analyysi).

† Keskiarvo (least squares means), jossa on otettu huomioon edeltävä antihyperglykeeminen lääkitys ja lähtötilanteen HbA_{1c}-arvo.

‡ p<0,001 verrattuna plaseboon tai plaseboon + yhdistelmähoitoon.

§ HbA_{1c} (%) viikolla 18.

% HbA_{1c} (%) viikolla 24.

HbA_{1c} (%) viikolla 26.

¶ Keskiarvo (least squares means), jossa on otettu huomioon metformiinin käyttö 1. tutkimuskäynnillä (kyllä/ei), insuliinin käyttö 1. tutkimuskäynnillä (sekoiteinsuliini vs. muu insuliini (keskipitkä- tai pitkävaikutteinen)) ja lähtötilanteen HbA_{1c}-arvo. Tehoon ei vaikuttanut merkittävästi käytetty insuliinityyppi tai se oliko potilaalla metformiinihoito vai ei (p > 0.10).

Vaikuttavalla vertailuaineella (metformiinilla) kontrolloidussa 24 viikon tutkimuksessa sitagliptiiniin (100 mg kerran vuorokaudessa) (n = 528) tehoa ja turvallisuutta verrattiin metformiiniin (n = 522) potilaissa, joiden veren glukoosipitoisuus ei pysynyt riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla ja liikunnalla ja jotka eivät käyttäneet veren glukoosipitoisuutta pienentäviä lääkkeitä (ilman lääkitystä vähintään 4 kuukautta). Keskimääräinen metformiiniannos oli noin 1900 mg/vrk. HbA_{1c}-arvo laski 7,2 %:n lähtöarvosta (keskiarvo) sitagliptiiniiryhmässä -0,43 % ja metformiiniiryhmässä -0,57 % (per protocol -analyysi). Lääkkeen aiheuttamiksi arvioitujen ruoansulatuskanavan haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli sitagliptiinia saaneilla potilailla 2,7 % ja metformiinia saaneilla 12,6 %. Hypoglykemian ilmaantuvuus ei poikennut merkittävästi toisistaan eri hoitoryhmissä (sitagliptiini 1,3 %, metformiini 1,9 %). Potilaiden paino laski lähtötasosta molemmissa ryhmissä (sitagliptiini -0,6 kg, metformiini -1,9 kg).

Yhdessä tutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa annetun 100 mg:n sitagliptiiniannoksen tai glipitsidin (sulfonyyliurean) tehoa ja turvallisuutta, kun niitä annettiin metformiinia ainoastaan saaville potilaille, joiden glukoositasapaino ei ollut riittävän hyvin hallinnassa. Tässä tutkimuksessa sitagliptiini oli yhtä tehokas kuin glipitsidi HbA_{1c}-arvon pienentämisessä. Vertailuryhmässä käytetty keskimääräinen glipitsidiannos oli 10 mg/vrk, ja noin 40 % potilaista tarvitsi glipitsidiannoksen ≤ 5 mg/vrk koko tutkimuksen ajan. Niiden potilaiden määrä, jotka keskeyttivät hoidon riittämättömän tehon vuoksi, oli kuitenkin suurempi sitagliptiini- kuin glipitsidiryhmässä. Sitagliptiinia saaneilla potilailla todettiin merkittävä keskimääräinen painonlasku lähtötasoon verrattuna (-1,5 kg), kun taas glipitsidiä saaneiden potilaiden paino nousi merkittävästi (+1,1 kg). Tässä tutkimuksessa sitagliptiinihoito paransi ja glipitsidihoito heikensi proinsuliini-insuliini-suhdetta, joka kuvaa insuliinin

synteesin ja vapautumisen tehokkuutta. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli sitagliptiiniryhmässä (4,9 %) merkittävästi pienempi kuin glipitsidiryhmässä (32,0 %).

24 viikon pituiseen plasebokontrolloituun tutkimukseen osallistui 660 potilasta. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) insuliinia säästävää tehoa ja turvallisuutta, kun se lisättiin glargiini-insuliiniin yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä (vähintään 1500 mg) insuliinihoidon tehostamisen aikana. Lähtötilanteen HbA_{1c} oli 8,74 % ja lähtötilanteen insuliiniannos oli 37 IU/vrk. Potilaita kehoitettiin titraamaan glargiini-insuliinin annos sormenpäästä otettavan paastoglukoosiarvon mukaan. Viikolla 24 insuliinin vuorokausiannos oli suurentunut 19 IU/vrk potilailla, jotka saivat sitagliptiinia, ja 24 IU/vrk potilailla, jotka saivat plaseboa. HbA_{1c}-arvo pieneni sitagliptiinia ja insuliinia (yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä) saaneilla potilailla -1,31 % verrattuna -0,87 %:iin potilailla, jotka saivat plaseboa ja insuliinia (yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä), ja ero oli -0,45 % [95 % CI: -0,60, -0,29]. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli 25,2 % potilailla, jotka saivat sitagliptiinia ja insuliinia (yhdessä 13 metformiinin kanssa tai ilman sitä), ja 36,8 % potilailla, jotka saivat plaseboa ja insuliinia (yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä). Ero johtui pääasiassa sellaisten potilaiden suuremmasta osuudesta plaseboryhmässä, joilla oli vähintään 3 hypoglykemiaepisodia (9,4 vs 19,1 %). Vakavien hypoglykemioiden ilmaantuvuudessa ei ollut eroa.

Sitagliptiinia, 25 mg tai 50 mg kerran vuorokaudessa, verrattiin glipitsidiin, 2,5–20 mg/vrk, kohtalaista ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Tutkimuksessa oli mukana 423 potilasta, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min). HbA_{1c}-arvon lasku lähtötasoon verrattuna (keskiarvo) oli 54 viikon kuluttua sitagliptiiniryhmässä -0,76 % ja glipitsidiryhmässä -0,64 % (per protokolla -analyysi). Tässä tutkimuksessa kerran vuorokaudessa annettujen sitagliptiiniannosten 25 mg ja 50 mg teho ja turvallisuus olivat yleisesti samalla tasolla kuin muissa monoterapiatutkimuksissa oli havaittu potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli sitagliptiiniryhmässä (6,2 %) merkittävästi pienempi kuin glipitsidiryhmässä (17,0 %). Ryhmien välillä oli merkitsevä ero myös potilaiden painon muutoksessa lähtötasoon verrattuna (sitagliptiini -0,6 kg, glipitsidi +1,2 kg).

Toisessa tutkimuksessa sitagliptiinia (25 mg kerran vuorokaudessa) verrattiin glipitsidiin (2,5–20 mg/vrk) 129:n dialyysihoitoa tarvitsevan ESRD-potilaan hoidossa. HbA_{1c}-arvon lasku lähtötasoon verrattuna (keskiarvo) oli 54 viikon kuluttua sitagliptiiniryhmässä -0,72 % ja glipitsidiryhmässä -0,87 %. Tässä tutkimuksessa kerran vuorokaudessa annetun 25 mg:n sitagliptiiniannoksen teho ja turvallisuus olivat yleisesti samalla tasolla kuin muissa monoterapiatutkimuksissa oli havaittu potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Hypoglykemian ilmaantuvuudessa ei ollut merkitsevää eroa hoitoryhmien välillä (sitagliptiini 6,3 %, glipitsidi 10,8 %).

Tutkimuksessa, johon osallistuneilla 91 potilaalla oli sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min), 25 mg:n tai 50 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa annetun sitagliptiinin turvallisuus ja siedettävyys vastasivat yleisesti lumevalmisteen turvallisuutta ja siedettävyyttä. Lisäksi 12 viikon kuluttua HbA_{1c}-arvon lasku (keskiarvo) (sitagliptiini -0,59 %, lume -0,18 %) ja plasman glukoosin paastoarvon lasku (keskiarvo) (sitagliptiini -25,5 mg/dl, lume -3,0 mg/dl) olivat yleisesti samalla tasolla kuin muissa monoterapiatutkimuksissa oli havaittu potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali (ks. kohta 5.2).

TECOS oli satunnaistettu tutkimus, jonka lähtöryhmien mukaisessa (ITT) potilasjoukossa oli mukana 14 671 potilasta, joiden HbA_{1c}-arvo oli \geq 6,5 - 8,0 % ja joilla oli todettu kardiovaskulaarisairaus. Potilaat saivat sitagliptiinia (7332) 100 mg/vrk (tai 50 mg/vrk, jos lähtötilanteen eGFR-arvo oli \geq 30 - < 50 ml/min/1,73 m²) tai plaseboa (7339) yhdistettynä tavanomaiseen hoitoon, joka tähtäsi paikallisten hoitosuosittelujen mukaisiin HbA_{1c}:n ja kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden tavoitteisiin. Potilaita, joiden eGFR-arvo oli < 30 ml/min/1,73 m², ei otettu mukaan tutkimukseen. Tutkimuksen potilasjoukosta 2004 potilasta oli \geq 75-vuotiaita ja 3324 potilaalla oli munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

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

Ensisijainen yhdistetty kardiovaskulaarinen päätetapahtuma oli kardiovaskulaarikuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin, ei-fataalin aivohalvauksen tai epästabiliista angina pectoriksesta johtuneen sairaalahoidon ensimmäinen ilmaantuminen. Toissijaisia kardiovaskulaarisia päätetapahtumia olivat kardiovaskulaarikuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin tai ei-fataalin aivohalvauksen ensimmäinen ilmaantuminen, ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman yksittäisten osioiden ensimmäinen ilmaantuminen, kaikki kuolemansyyt käsittävä kuolleisuus ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuneet sairaalahoidot. Tavanomaiseen hoitoon yhdistetty sitagliptiini ei lisännyt tyyppi 2 diabetikoiden merkittävien kardiovaskulaaristen häiritsevien tapahtumien riskiä eikä sydämen vajaatoiminnasta johtuneen 14 sairaalahoidon riskiä verrattuna tavanomaiseen hoitoon ilman sitagliptiinia 3 vuoden mediaaniseuranta-ajan jälkeen (taulukko 3).

Taulukko 3. Yhdistettyjen kardiovaskulaaristen tapahtumien ja tärkeimpien toissijaisien tapahtumien ilmaantuvuudet

	Sitagliptiini 100 mg		Plasebo		Vaarasuhde (HR) (95% CI)	p-arvo [†]
	N (%)	Ilmaantuvuus / 100 potilasvuotta*	N (%)	Ilmaantuvuus / 100 potilasvuotta*		
Analyysi lähtöryhmien mukaisesta (ITT) potilasjoukoista						
Potilaiden lukumäärä	7332		7339			
Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma (Kardiovaskulaarikuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivohalvaus tai epästabiliista angina pectoriksesta johtunut sairaalahoido)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Toissijainen yhdistetty päätetapahtuma (Kardiovaskulaarikuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivohalvaus)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Toissijainen tapahtuma						
Kardiovaskulaarikuolema	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Kaikki sydäninfarktit (fataalit ja ei-fataalit)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Kaikki aivohalvaukset (fataalit ja ei-fataalit)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Epästabiliista angina pectoriksesta johtunut sairaalahoido	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Kuolema, kuolemansyystä riippumatta	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Sydämen vajaatoiminnasta johtunut sairaalahoido [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

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

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

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

Pediatriset potilaat

54 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa arvioitiin sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta tyypin 2 diabetesta sairastavilla pediatrisilla potilailla (10–17-vuotiailla), jotka eivät olleet käyttäneet veren glukoosipitoisuutta pienentäviä lääkkeitä ainakaan 12 viikkoon (ja joiden HbA_{1c}-arvot olivat 6,5–10 %) tai jotka olivat saaneet insuliinia vakaalla annoksella vähintään 12 viikon ajan (ja joiden HbA_{1c}-arvot olivat 7–10 %). Potilaat satunnaistettiin saamaan 20 viikon ajan kerran vuorokaudessa sitagliptiinia 100 mg tai lumevalmistetta.

Lähtötason keskimääräinen HbA_{1c}-arvo oli 7,5 %. Sitagliptiinihoito 100 mg:n annoksella ei ollut merkitsevästi parantanut HbA_{1c}-arvoja 20 viikon kohdalla. HbA_{1c}-arvo pieneni sitagliptiinia saaneilla potilailla (N = 95) 0,0 % ja 0,2 % potilailla, jotka saivat lumevalmistetta (N = 95); ero oli -0,2 % (95 % CI: -0,7, 0,3). Ks. kohta 4.2.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun sitagliptiinia annettiin terveille tutkittaville 100 mg:n annoksena suun kautta, sitagliptiini imeytyi nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa (T_{max}-arvojen mediaani) saavutettiin 1–4 tunnin kuluttua annoksesta, sitagliptiinin keskimääräinen AUC-arvo oli 8,52 µM·h, C_{max}-arvo oli 950 nM.

Sitagliptiinin absoluuttinen hyötyosuus on noin 87 %. Samanaikaisesti annettu rasvainen ateria ei vaikuttanut sitagliptiinin farmakokineetiikkaan, joten Sitagliptin Zentiva ApS-valmistetta voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

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

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

Eliminaatio

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

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa erittymällä munuaisten kautta aktiivisen tubulussekreetion välityksellä. Sitagliptiini on ihmisen orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (hOAT-3:n) substraatti, ja tämä proteiini saattaa osallistua sitagliptiinin eliminoitumiseen munuaisissa. hOAT-3-proteiinin kliinistä merkitystä sitagliptiinin kuljetuksessa ei ole vahvistettu. Sitagliptiini on myös P-glykoproteiinin substraatti, ja myös tämä proteiini saattaa toimia sitagliptiinin eliminoitumisen

välittäjänä munuaisissa. Siklosporiini, P-glykoproteiinin estäjä, ei kuitenkaan pienentänyt sitagliptiinin munuaispuhdistumaa. Sitagliptiini ei ole orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2:n (OCT2:n), orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 1:n (OAT1:n) eikä kuljetusproteiinien PEPT1 tai PEPT2 substraatti. Sitagliptiini ei estänyt OAT3-välitteistä (IC₅₀ = 160 µM) tai P-glykoproteiinvälitteistä (jopa 250 µM) kuljetusta terapeuttisesti merkityksellisinä plasmapitoisuuksina *in vitro*. Kliinisessä tutkimuksessa sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa, mikä viittaa siihen, että sitagliptiini voi olla P-glykoproteiinin heikko estäjä.

Ominaisuudet eri potilasryhmissä

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Sitagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (GFR ≥ 30 – < 45 ml/min) sairastavilla potilailla noin kaksinkertaiseksi ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 30 ml/min) sairastavilla (hemodialyysihoidon saavat ESRD-potilaat mukaan lukien) noin nelinkertaiseksi. Sitagliptiini poistui vähäisessä määrin hemodialyysissä (13,5 % poistui 3–4 tuntia kestäneessä hemodialyysissä, joka alkoi 4 tunnin kuluttua annoksesta). Potilaille, joiden GFR on < 45 ml/min suositellaan pienempää annostusta, jotta plasman sitagliptiinipitoisuus pysyisi samalla tasolla kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali (ks. kohta 4.2).

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

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Sitagliptiinin (50 mg:n, 100 mg:n tai 200 mg:n kerta-annosten) farmakokinetiikkaa tutkittiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla pediatrisilla potilailla (10–17-vuotiailla). Tässä potilasryhmässä annoksen suhteen korjattu plasman sitagliptiinin AUC-arvo oli noin 18 % pienempi kuin tyypin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla potilailla 100 mg:n annoksella. Eron ei katsottu olevan kliinisesti merkityksellinen verrattuna aikuisiin potilaisiin, koska farmakokineettisessä/farmakodynaamisessa suhteessa (PK/PD) ei ole eroa 50 mg:n ja 100 mg:n annosten välillä. Sitagliptiinia ei ole tutkittu alle 10-vuotiailla pediatrisilla potilailla.

Muut potilasryhmät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Prekliinisissä tutkimuksissa sitagliptiinilla ei ole todettu olevan genotoksisia vaikutuksia. Sitagliptiini ei ollut karsinogeeninen hiirille. Rotilla maksa-adenoomien ja -karsinoomien ilmaantuvuus kasvoi systeemisellä altistustasolla, joka oli 58-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Maksatoksisuuden on osoitettu korreloivan maksakasvainten muodostumiseen rotilla, joten rottien maksakasvainten lisääntyminen johtui todennäköisesti pitkään jatkuneesta maksatoksisuudesta tätä suurta annosta annettaessa. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi (vaikutukseton altistustaso 19-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon) näitä kasvainmuutoksia ei pidetä merkityksellisinä ihmisille.

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

Pre- ja postnataalisissa kehitystutkimuksissa rotilla sitagliptiini ei aiheuttanut hättävaihtuksia.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kalsiumvetyfosfaatti
Kroskarmelloosinatrium
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Natriumstearyylifumaraatti (E485)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Tablettien kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi (1203)
Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli
Talkki (E553b)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

PVC/PVDC/ Alumiininen läpipainopakkaus:
Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

PVC/PE/PVDC/ Alumiininen läpipainopakkaus:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

PVC/PVDC-Alumiini-läpipainopakkaus.
PVC/PE/PVDC- Alumiini-läpipainopakkaus.

Pakkaus koko: 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy,
102 37 Praha 10
Tšekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

40709 (25 mg)
40710 (50 mg)
40711 (100 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.10.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sitagliptin Zentiva ApS 25 mg filmdragerade tabletter
Sitagliptin Zentiva ApS 50 mg filmdragerade tabletter
Sitagliptin Zentiva ApS 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sitagliptin Zentiva ApS 25 mg filmdragerade tabletter: Varje tablett innehåller sitagliptin fosfatmonohydrat motsvarande 25 mg sitagliptin.

Sitagliptin Zentiva ApS 50 mg filmdragerade tabletter: Varje tablett innehåller sitagliptin fosfatmonohydrat motsvarande 50 mg sitagliptin.

Sitagliptin Zentiva ApS 100 mg filmdragerade tabletter: Varje tablett innehåller sitagliptin fosfatmonohydrat motsvarande 100 mg sitagliptin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Sitagliptin Zentiva ApS 25 mg filmdragerade tabletter är runda, bikonvexa, rosa filmdragerade tabletter med en diameter på cirka 5,6 mm.

Sitagliptin Zentiva ApS 50 mg filmdragerade tabletter är runda, bikonvexa, beige filmdragerade tabletter märkta med "Z" på ena sidan och med en diameter på cirka 7,1 mm.

Sitagliptin Zentiva ApS 100 mg filmdragerade tabletter är runda, bikonvexa orange till brun filmdragerade tabletter med en diameter på ca 9,1 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sitagliptin Zentiva ApS är indicerat för behandling av vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2 för att förbättra den glykemiska kontrollen:

som monoterapi:

- i de fall där enbart kost och motion inte ger tillfredsställande glykemisk kontroll och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans.

som kombinationsterapi med:

- metformin i de fall där kost och motion tillsammans med metformin i monoterapi inte ger tillfredsställande glykemisk kontroll.
- en sulfonureid i de fall där kost och motion tillsammans med maximal tolererbar dos av en sulfonureid i monoterapi inte ger tillfredsställande glykemisk kontroll och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans.
- en PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)-agonist (t.ex. tiazolidindion) i de fall där en PPAR γ -agonist är lämplig och kost och motion tillsammans med en PPAR γ -agonist i monoterapi inte ger tillfredsställande glykemisk kontroll.

som trippel kombinationsterapi med:

- en sulfonureid och metformin i de fall där kost och motion tillsammans med kombinationsbehandling med dessa två läkemedel inte ger tillfredsställande glykemisk kontroll.

- en PPAR γ -agonist och metformin i de fall där en PPAR γ -agonist är lämplig och kost och motion tillsammans med kombinationsbehandling med dessa två läkemedel inte ger tillfredsställande glykemisk kontroll.

Sitagliptin Zentiva ApS är också indicerat som tilläggsbehandling till insulin (med eller utan metformin) i de fall där kost och motion tillsammans med en stabil insulindos inte ger tillfredsställande glykemisk kontroll.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen är 100 mg sitagliptin en gång dagligen. Vid användning i kombination med metformin och/eller en PPAR γ -agonist, bör dosen av metformin och/eller PPAR γ -agonist bibehållas och ges samtidigt som Sitagliptin Zentiva ApS.

När Sitagliptin Zentiva ApS används i kombination med en sulfonureid eller med insulin, kan en lägre dos av sulfonureiden eller insulinet övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

Om en dos av Sitagliptin Zentiva ApS missats, bör den tas så snart som patienten kommer ihåg. Dubbel dos bör inte tas under samma dag.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

När man överväger användning av sitagliptin i kombination med andra antidiabetesläkemedel, bör villkor för dess användning hos patienter med nedsatt njurfunktion kontrolleras.

Till patienter med lätt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet [GFR] ≥ 60 till < 90 ml/min) behövs ingen dosjustering.

Till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR ≥ 45 till < 60 ml/min) behövs ingen dosjustering.

Till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR ≥ 30 till < 45 ml/min) är dosen av Sitagliptin Zentiva ApS 50 mg en gång dagligen.

Till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR ≥ 15 till < 30 ml/min) eller kronisk njursjukdom (ESRD, end-stage renal disease) (GFR < 15 ml/min), inkluderande de som kräver hemodialys eller peritonealdialys är dosen av Sitagliptin Zentiva ApS 25 mg en gång dagligen. Behandling kan ges utan hänsyn till tidpunkten för dialys.

Eftersom dosjustering baseras på njurfunktion rekommenderas att en bedömning av njurfunktionen görs före påbörjad behandling med Sitagliptin Zentiva ApS och därefter regelbundet.

Nedsatt leverfunktion

Det behövs ingen dosjustering för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Sitagliptin Zentiva ApS har inte utvärderats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och försiktighet bör därför iaktas (se avsnitt 5.2).

Eftersom sitagliptin huvudsakligen elimineras via renal utsöndring förväntas dock inte kraftigt nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken för sitagliptin.

Äldre

Dosen behöver inte anpassas efter ålder.

Pediatrisk population

Sitagliptin bör inte användas av barn och ungdomar mellan 10 och 17 år pga. otillräcklig effekt. Tillgänglig data anges i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2. Sitagliptin har inte studerats hos pediatrika patienter under 10 år.

Administreringssätt

Sitagliptin Zentiva ApS kan intas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Sitagliptin Zentiva ApS ska inte användas till patienter med typ 1-diabetes eller för behandling av diabetesketoacidosis.

Akut pankreatit

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

Försiktighet bör iaktas hos patienter med anamnes på pankreatit.

Hypoglykemi i samband med kombinationsbehandling med andra antihyperglykemiska läkemedel

I kliniska studier med Sitagliptin Zentiva ApS givet som monoterapi och som del av kombinationsbehandling med läkemedel som man vet inte orsakar hypoglykemi (dvs metformin och/eller en PPAR γ -agonist), var andelen patienter med rapporterad hypoglykemi med sitagliptin i nivå med andelen hos patienter som fick placebo. Hypoglykemi har observerats när sitagliptin användes i kombination med insulin eller en sulfonureid. För att minska risken för hypoglykemi kan därför en lägre dos av sulfonureid eller insulin övervägas (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Sitagliptin utsöndras renalt. För att uppnå plasmakoncentrationer av sitagliptin jämförbara med dem hos patienter med normal njurfunktion, rekommenderas lägre doser till patienter med GFR <45 ml/min, samt hos patienter med kronisk njursjukdom (ESRD) som kräver hemodialys eller peritonealdialys (se avsnitt 4.2 och 5.2).

När man överväger användning av sitagliptin i kombination med andra antidiabetesläkemedel, bör villkor för dess användning hos patienter med nedsatt njurfunktion kontrolleras.

Överkänslighetsreaktioner

Efter godkännandet har fall av allvarliga överkänslighetsreaktioner rapporterats hos patienter som behandlats med sitagliptin. Dessa reaktioner innefattar anafylaxi, angioödem och exfoliativa hudtillstånd inkluderande Stevens-Johnsons syndrom. Dessa reaktioner debuterade inom de 3 första månaderna efter påbörjad behandling, varav vissa fall efter den första dosen. Om en överkänslighetsreaktion misstänks, ska behandlingen med Sitagliptin Zentiva ApS avslutas. Andra potentiella orsaker till händelsen bör fastställas och en alternativ diabetesbehandling inledas.

Bullös pemfigoid

Fall av bullös pemfigoid har rapporterats efter godkännandet hos patienter som tar DPP-4-hämmare, inklusive sitagliptin. Vid misstanke om bullös pemfigoid bör behandlingen med Sitagliptin Zentiva ApS avbrytas.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Påverkan av andra läkemedel på sitagliptin

Kliniska data som redovisas nedan tyder på att risken för kliniskt betydelsefulla interaktioner från samtidigt givna läkemedel är låg.

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

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

Metformin: Samtidig administrering av multipla doser metformin 1000 mg givet 2 gånger dagligen tillsammans med 50 mg sitagliptin ändrade inte väsentligt farmakokinetiken för sitagliptin hos patienter med typ 2-diabetes.

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

Effekten av sitagliptin på andra läkemedel

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling med sitagliptin hos gravida kvinnor saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. I avsaknad av humandata bör Sitagliptin Zentiva ApS inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om sitagliptin utsöndras i modersmjölk hos människa. Djurstudier har visat på utsöndring av sitagliptin i bröstmjölk. Sitagliptin Zentiva ApS bör inte användas under amning.

Fertilitet

Djurdata tyder inte på någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet vid behandling med sitagliptin. Humandata saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sitagliptin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid bilkörning eller användning av maskiner bör det dock tas i beaktande att yrsel och somnolens har rapporterats. Patienter bör vara medvetna om risken för hypoglykemi när Sitagliptin Zentiva ApS tas tillsammans med en sulfonureid eller insulin.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Allvarliga biverkningar inkluderande pankreatit och överkänslighetsreaktioner har rapporterats. Hypoglykemi har rapporterats i kombination med sulfonureid (4,7%–13,8%) och insulin (9,6%) (se avsnitt 4.4).

Listade biverkningar i tabellform

Biverkningar listas nedan (tabell 1) enligt organklass och frekvens.

Frekvensen definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Frekvensen av biverkningar rapporterade från placebokontrollerade kliniska studier med sitagliptin som monoterapi och vid uppföljning efter godkännandet

Biverkning	Biverkningsfrekvens
Blodet och lymfsystemet	
trombocytopeni	Sällsynta
Immunsystemet	
överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaxi* [†]	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	
hypoglykemi [†]	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	
huvudvärk	Vanliga
yrsel	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
interstitiell lungsjukdom *	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	
förstoppning	Mindre vanliga
kräkningar*	Ingen känd frekvens
akut pankreatit* ^{†,‡}	Ingen känd frekvens
fatal och icke-fatal hemorragisk och	Ingen känd frekvens

Biverkning	Biverkningsfrekvens
nekrotiserande pankreatit ^{*,†}	
Hud och subkutan vävnad	
klåda [*]	Mindre vanliga
angioödem ^{*,†}	Ingen känd frekvens
utslag ^{*,†}	Ingen känd frekvens
urtikaria ^{*,†}	Ingen känd frekvens
kutan vaskulit ^{*,†}	Ingen känd frekvens
exfoliativa hudtillstånd inkluderande Stevens-Johnson syndrom ^{*,†}	Ingen känd frekvens
bullös pemfigoid [*]	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
artralgi [*]	Ingen känd frekvens
myalgi [*]	Ingen känd frekvens
ryggsmärta [*]	Ingen känd frekvens
artropati [*]	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	
nedsatt njurfunktion [*]	Ingen känd frekvens
akut njursvikt [*]	Ingen känd frekvens

*Biverkningar rapporterade efter marknadsföring.

†Se avsnitt 4.4.

‡ Se nedan *TECOS kardiovaskulär säkerhetsstudie*.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Utöver de läkemedelsrelaterade biverkningar som beskrivs ovan, innefattade övre luftvägsinfektion och nasofaryngit biverkningar som rapporterades oavsett ett orsakssamband med läkemedelsbehandling, och förekom hos minst 5% och oftare hos patienter som behandlades med sitagliptin. Ytterligare biverkningar som har rapporterats, oavsett ett orsakssamband med läkemedelsbehandling och som förekom mer frekvent hos patienter som behandlades med sitagliptin (som inte nådde 5%, men som förekom med en incidens på >0,5% högre med sitagliptin än den i kontrollgruppen) innefattade artros och smärta i extremitet.

Vissa biverkningar observerades oftare i studier med kombinationsbehandling med sitagliptin och andra antidiabetesläkemedel än i studier med sitagliptin som monoterapi. Dessa innefattade hypoglykemi (rapporterad frekvens: mycket vanliga, med kombinationen sulfonureid och metformin), influensa (vanliga, med insulin (med eller utan metformin)), illamående och kräkningar (vanliga, med metformin), flatulens (vanliga, med metformin eller pioglitazon), förstoppning (vanliga, med kombinationen sulfonureid och metformin), perifert ödem (vanliga, med pioglitazon eller kombinationen pioglitazon och metformin), sömnhighet och diarré (mindre vanliga, med metformin) och muntorrhet (mindre vanliga, med insulin (med eller utan metformin)).

Pediatrik population

I kliniska studier med sitagliptin hos pediatrika patienter, mellan 10 och 17 år med typ 2-diabetes mellitus, var biverkningsprofilen jämförbar med den som observerades hos vuxna.

TECOS kardiovaskulär säkerhetsstudie

Studien "Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin" (TECOS) inkluderade 7 332 patienter behandlade med sitagliptin 100 mg dagligen (eller 50 mg dagligen om utgångsvärdet för eGFR var ≥ 30 och < 50 ml/min/1,73 m²) samt 7 339 patienter behandlade med placebo i intention-to-treat-populationen. Båda behandlingarna var tillagda till sedvanlig behandling för att uppnå regionala målnivåer för HbA_{1c} och kardiovaskulära riskfaktorer. Den totala incidensen av allvariga biverkningar hos patienter som fick sitagliptin var densamma som för patienter som fick placebo.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, Dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4)-hämmare, ATC-kod: A10BH01

Verkningsmekanism

Sitagliptin tillhör den klass perorala antihyperglykemiska substanser som kallas DPP-4-hämmare (dipeptidylpeptidas-4-hämmare). Den förbättring av glykemisk kontroll som observerats med sitagliptin torde medieras av ökade nivåer av aktiva inkretinhormoner. Inkretiner, såsom glukagonlik peptid-1 (GLP-1) och glukosberoende insulinotropisk polypeptid (GIP), frigörs från tarmen under hela dygnet och nivåerna ökar som svar på måltid. Inkretinerna utgör delar av ett endogent system som deltar i den fysiologiska regleringen av glukoshomeostasen. När blodglukosnivåerna är normala eller förhöjda, ökar GLP-1 och GIP insulinsyntesen samt insulinfrisättningen från betaceller i bukspottkörteln via intracellulära signalsystem som involverar cykliskt AMP. Behandling med GLP-1 eller DPP-4-hämmare visade i djurmodeller med typ 2-diabetes förbättring av betacellernas förmåga att svara på glukos och att stimulera syntes och frisättning av insulin. Vid högre insulinnivåer ökar upptaget av glukos i vävnad. GLP-1 sänker dessutom glukagonsekretionen från alfaceller i bukspottkörteln. Sänkta glukagonkoncentrationer tillsammans med högre insulinnivåer leder till

minskad glukosproduktion i levern, vilket resulterar i minskade blodglukosnivåer. Effekten av GLP-1 och GIP är glukosberoende dvs GLP-1 stimulerar inte insulinfrisättning och hämmar inte glukagonutsöndring när blodglukoskoncentrationen är låg. Både GLP-1 och GIP ökar stimulering av insulinfrisättning när glukosnivåerna stiger över det normala. Det normala glukagonsvaret på hypoglykemi försämras inte av GLP-1. Aktiviteten av GLP-1 och GIP begränsas av enzymet DPP-4, vilket snabbt hydrolyserar inkretiner till inaktiva substanser. Sitagliptin förhindrar att inkretiner hydrolyseras av enzymet DPP-4 och ökar därigenom plasmakoncentrationen av de aktiva formerna av GLP-1 och GIP. Genom att höja nivåerna av aktiva inkretiner ger sitagliptin en glukosberoende ökning av insulinfrisättning och minskning av glukagonnivåerna. Hos patienter med typ 2-diabetes med hyperglykemi, leder dessa förändringar av insulin- och glukagonnivåer till lägre hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) samt lägre fasteglukos och postprandiell glukoskoncentration. Den glukosberoende mekanismen för sitagliptin skiljer sig från mekanismen för sulfonureider, vilken ökar insulinfrisättning även då glukosnivåerna är låga och kan leda till hypoglykemi hos patienter med typ 2-diabetes och hos friska patienter. Sitagliptin är en potent och mycket selektiv hämmare av DPP-4 men hämmar inte de närbesläktade enzymerna DPP-8 eller DPP-9 vid terapeutiska koncentrationer.

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

Klinisk effekt och säkerhet

Totalt sett förbättrade sitagliptin den glykemiska kontrollen när det gavs som monoterapi eller som kombinationsbehandling hos vuxna patienter med typ 2-diabetes (se Tabell 2).

Två studier genomfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av monoterapi med sitagliptin. Behandling med sitagliptin 100 mg en gång dagligen i monoterapi jämfört med placebo i två studier, 18 respektive 24 veckor långa, resulterade i signifikanta förbättringar av HbA_{1c}, fasteglukos i plasma (faste-P-glukos) och postprandiell glukos efter 2 timmar. En förbättring sågs av surrogatmarkörer för betacellsfunktionen, såsom HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), kvoten proinsulin/insulin samt betacellssvar mätt med måltidstoleranstest med frekvent provtagning. Förekomsten av hypoglykemi hos patienter som behandlades med sitagliptin var densamma som för placebo. Vid behandling med sitagliptin ökade inte kroppsvikten i förhållande till utgångsvärdet i någon av studierna, att jämföras med en liten minskning för de patienter som fick placebo.

Sitagliptin 100 mg en gång dagligen gav signifikanta förbättringar av glykemiska parametrar jämfört med placebo i två 24-veckors studier med sitagliptin som tilläggsbehandling, en i kombination med metformin och en i kombination med pioglitazon. Skillnaden från utgångsvärdet för kroppsvikt var likvärdig hos patienter behandlade med sitagliptin jämfört med placebo. I dessa studier rapporterades en likvärdig förekomst av hypoglykemi hos patienter behandlade med sitagliptin jämfört med placebo.

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

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

En 24-veckors placebokontrollerad studie var utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av sitagliptin (100 mg en gång dagligen) som tillägg till insulin (med en stabil dosering under minst

10 veckor) med eller utan metformin (minst 1 500 mg). Hos patienter som fick mixinsulin (tvåfasinsulin) var den genomsnittliga dagliga dosen 70,9 IE/dag. Hos patienter som fick medellång eller långverkande insulin var den genomsnittliga dagliga dosen 44,3 IE/dag. Tillägg av sitagliptin till insulin gav signifikanta förbättringar av glykemiska parametrar. Ingen betydelsefull förändring från utgångsvärdet för kroppsvikt observerades i någon av grupperna.

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

Tabell 2. HbA_{1c} resultat i placebokontrollerade studier med monoterapi och kombinationsbehandling*

Studie	Genomsnittligt utgångsvärde HbA _{1c} (%)	Genomsnittlig förändring av HbA _{1c} (%) [†] jämfört med utgångsvärdet	Placebokorrigerad genomsnittlig förändring av HbA _{1c} (%) [†] (95 % KI)
Monoterapistudier			
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen [§] (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8; -0,4)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen [¶] (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0; -0,6)
Kombinationsbehandlingsstudier			
Sitagliptin 100 en gång dagligen som tillägg till pågående metforminbehandling [¶] (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående pioglitazonbehandling [¶] (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående glimepiridbehandling [¶] (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8; -0,3)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående glimepirid + metforminbehandling [¶] (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående pioglitazon + metforminbehandling [¶] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0; -0,5)
Inledande behandling (två gånger dagligen) [¶] : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8; -1,3)
Inledande behandling (två gånger dagligen) [¶] : Sitagliptin 50 mg + metformin 1,000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3; -1,8)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående insulin- (+/- metformin) behandling [¶] (N=305)	8,7	-0,6	-0,6 ^{‡¶} (-0,7; -0,4)

* ITT-population (en intention-to-treat analys).

[†] Minsta kvadratmetoden justerat för tidigare antihyperglykemisk behandlingsstatus och utgångsvärde.

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

[§] HbA_{1c} (%) vid vecka 18.

% HbA_{1c} (%) vid vecka 24.

HbA_{1c} (%) vid vecka 26.

¶ Minsta kvadratmetoden justerat för behandling med metformin vid besök 1 (ja/nej), behandling med insulin vid besök 1 (mixinsulin [tvåfasinsulin], medellång- eller långverkande insulin) och utgångsvärde. Stratifiering (metformin- och insulinanvändning) visade ingen signifikans ($p > 0,10$).

En 24-veckors studie med aktiv kontroll (metformin) var utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av sitagliptin 100 mg en gång dagligen (N=528) jämfört med metformin (N=522) hos patienter där diet och motion inte givit tillfredsställande glykemisk kontroll och vilka inte stod på antiglykemisk behandling (obehandlade under minst 4 månader). Den genomsnittliga dosen av metformin var cirka 1 900 mg dagligen. Sänkningen av HbA_{1c} från genomsnittliga utgångsvärden på 7,2% var -0,43% i sitagliptingruppen och -0,57% i metformingruppen (per protokoll-analys). Den totala förekomsten av gastrointestinala biverkningar som bedömdes vara läkemedelsrelaterade hos patienter som behandlades med sitagliptin var 2,7% jämfört med 12,6% hos patienter som behandlades med metformin. Förekomsten av hypoglykemi visade ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna (sitagliptin, 1,3%; metformin, 1,9%). Kroppsvikt minskade från utgångsvärdet i båda grupperna (sitagliptin, -0,6 kg; metformin -1,9 kg).

I en studie som jämförde effekt och säkerhet vid tillägg av sitagliptin 100 mg en gång dagligen eller glipizid (en sulfonureid) till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med metformin i monoterapi, var sitagliptin likvärdig jämfört med glipizid vad gäller sänkning av HbA_{1c}. Den genomsnittliga glipiziddosen i jämförelsegruppen var 10 mg dagligen, cirka 40% av patienterna behövde en glipiziddos på ≤ 5 mg/dag studien igenom. Det var dock fler patienter i sitagliptingruppen än i glipizidgruppen som avbröt behandlingen på grund av utebliven effekt. Patienter behandlade med sitagliptin uppvisade en signifikant minskning från utgångsvärdet för kroppsvikt jämfört med en signifikant ökning för patienter som fick glipizid (-1,5 kg jämfört med +1,1 kg). I denna studie användes en effektmarkör för insulinsyntes och insulinfrisättning, förhållandet mellan proinsulin och insulin, detta förhållande förbättrades med sitagliptin- och försämrades med glipizidbehandling. Förekomsten av hypoglykemi var signifikant lägre i gruppen som fick sitagliptin (4,9%) än i den grupp som fick glipizid (32,0%).

En 24-veckors placebokontrollerad studie omfattande 660 patienter var utformad för att utvärdera insulinsparande effekt och säkerhet av sitagliptin (100 mg en gång dagligen) som tillägg till insulin glargin med eller utan metformin (minst 1500 mg) vid intensifierad insulinbehandling. Utgångsvärde för HbA_{1c} var 8,74% och för insulindos 37 IE/dag. Patienterna instruerades att titrera sin insulin glargin dos baserat på kapillärt fasteglukosvärde. Vid vecka 24 var ökningen av den dagliga insulindosen 19 IE/dag hos patienter som behandlades med sitagliptin och 24 IE/dag hos patienter som behandlades med placebo. Minskningen av HbA_{1c} hos patienter som behandlades med sitagliptin och insulin (med eller utan metformin) var -1,31% jämfört med -0,87% hos patienter som behandlades med placebo och insulin (med eller utan metformin), en skillnad på -0,45% [95% KI: -0,60, -0,29]. Förekomsten av hypoglykemi var 25,2% hos patienter som behandlades med sitagliptin och insulin (med eller utan metformin) och 36,8% hos patienter som behandlades med placebo och insulin (med eller utan metformin). Skillnaden berodde främst på att en högre andel av patienterna i placebogruppen upplevde 3 eller fler episoder av hypoglykemi (9,4% jämfört med 19,1%). Det var ingen skillnad i förekomst av allvarlig hypoglykemi.

En studie som jämförde sitagliptin 25 mg eller 50 mg en gång dagligen med glipizid 2,5 till 20 mg/dag genomfördes på patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion. Denna studie omfattade 423 patienter med kronisk njursjukdom (beräknad glomerulär filtreringshastighet < 50 ml/min). Efter 54 veckor var den genomsnittliga minskningen från utgångsvärdet av HbA_{1c} -0,76% med sitagliptin och -0,64% med glipizid (per protokoll-analys). I denna studie med sitagliptin 25 mg eller 50 mg en gång dagligen var effekt och säkerhetsprofil i allmänhet likvärdig den som observerats i andra monoterapistudier hos patienter med normal njurfunktion. Förekomsten av hypoglykemi i sitagliptingruppen (6,2%) var signifikant lägre än i glipizidgruppen (17,0%). Det fanns också en signifikant skillnad mellan grupperna med avseende på förändring från utgångsvärdet för kroppsvikt (sitagliptin -0,6 kg, glipizid +1,2 kg).

En annan studie som jämförde sitagliptin 25 mg en gång dagligen med glipizid 2,5 till 20 mg/dag genomfördes på 129 patienter med kronisk njursjukdom (ESRD) som fick dialys. Efter 54 veckor var den genomsnittliga minskningen från utgångsvärdet av HbA_{1c} -0,72% med sitagliptin och -0,87% med glipizid. I denna studie med sitagliptin 25 mg en gång dagligen, var effekt och säkerhetsprofil i allmänhet likvärdig den som observerats i andra monoterapistudier hos patienter med normal njurfunktion. Det var ingen signifikant skillnad i förekomst av hypoglykemi mellan behandlingsgrupperna (sitagliptin 6,3%, glipizid 10,8%).

I en annan studie omfattande 91 patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom (kreatininclearance <50 ml/min) var säkerhet och tolerans vid behandling med sitagliptin 25 mg eller 50 mg en gång dagligen i allmänhet likvärdig den för placebo. Efter 12 veckor var den genomsnittliga minskningen av HbA_{1c} (sitagliptin -0,59%, placebo -0,18%) och faste-P-glukos (sitagliptin -25,5 mg/dl, placebo -3,0 mg/dl) dessutom i allmänhet likvärdig den minskning som observerats i andra monoterapistudier hos patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 5.2).

TECOS var en randomiserad studie med 14 671 patienter i intention-to treat-populationen med HbA_{1c} ≥6,5 till 8,0% (48 mmol/mol – 64 mmol/mol) och fastställd kardiovaskulär sjukdom som fick sitagliptin (7 332) 100 mg dagligen (eller 50 mg dagligen om utgångsvärdet för eGFR var ≥30 och <50 ml/min/1,73 m²) eller placebo (7 339) i tillägg till sedvanlig behandling för att uppnå regionala målnivåer för HbA_{1c} och kardiovaskulära riskfaktorer. Patienter med eGFR <30 ml/min/1,73 m² fick inte inkluderas i studien. Studiepopulationen omfattade 2 004 patienter 75 år eller äldre och 3 324 patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m²).

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

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

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

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

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Riskkvot (95% KI)	p-värde [†]
	N (%)	Incidensen per 100 patientår*	N (%)	Incidensen per 100 patientår*		
Analys av intention-to-treat-populationen						
Antal patienter	7 332		7 339			
Primärt sammansatt effektmått (Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning för instabil angina)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Sekundärt sammansatt effektmått (Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Sekundära utfall						
Kardiovaskulär död	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Samtliga hjärtinfarkter (fatale och icke-fatale)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Samtliga stroke (fatale och icke- fatale)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Sjukhusinläggning för instabil angina	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Död, oavsett orsak	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Sjukhusinläggning för hjärtsvikt [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Incidensen per 100 patientår är beräknad som $100 \times (\text{totala antalet patienter med } \geq 1 \text{ händelse under passande exponeringsperiod per totala antalet patientår av uppföljning})$.

† Baserat på en Cox-modell stratifierad för region. För sammansatta effektmått svarar p-värdet mot ett test av non-inferiority avsedd att visa att riskkvoten är mindre än 1,3. För alla andra effektmått svarar p-värdet mot ett test av skillnader i riskfrekvenser.

‡ Analysen av sjukhusinläggning för hjärtsvikt justerades för förekomst av hjärtsvikt vid studiestart.

Pediatrisk population

En 54-veckors, dubbelblind studie genomfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av sitagliptin 100 mg en gång dagligen hos pediatrika patienter (mellan 10 och 17 år) med typ 2-diabetes som inte behandlats med antihyperglykemiska medel under minst 12 veckor (med HbA_{1c} 6,5 - 10 %) eller som haft stabila insulindoser under minst 12 veckor (med HbA_{1c} 7 - 10 %). Patienter randomiserades till sitagliptin 100 mg en gång dagligen eller placebo under 20 veckor.

Genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} var 7,5 %. Behandling med sitagliptin 100 mg uppvisade inte någon signifikant förbättring av HbA_{1c} vid 20 veckor. Minskningen av HbA_{1c} hos patienter behandlade med sitagliptin (N=95) var 0,0 % jämfört med 0,2 % hos patienter som behandlades med placebo (N=95), en skillnad på -0,2 % (95 % KI: -0,7; 0,3). Se avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering av en 100 mg dos till friska personer, absorberades sitagliptin snabbt och maximal plasmakoncentration (medianvärdet för T_{max}) uppnåddes efter 1-4 timmar. Genomsnittlig

AUC för sitagliptin i plasma var $8,52 \mu\text{M}\times\text{tim}$, C_{max} var 950 nM. Den absoluta biotillgängligheten för sitagliptin är ca 87%. Sitagliptin Zentiva ApS kan intas med eller utan föda, eftersom samtidigt intag av fettrik måltid och sitagliptin inte har någon effekt på farmakokinetiken.

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

Distribution

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

Metabolism

Sitagliptin elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen (cirka 79%) och metaboliseras i liten utsträckning.

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

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

Eliminering

Efter en peroral dos av [C_{14}]-sitagliptin till friska individer utsöndrades ca 100% av den administrerade radioaktiviteten i faeces (13%) eller i urinen (87%) inom 1 vecka efter intaget. Efter en 100 mg peroral dos av sitagliptin var den apparenta terminala $t_{1/2}$ ca 12,4 timmar. Sitagliptin ackumuleras endast i mindre utsträckning vid upprepad dosering. Renalt clearance var ca 350 ml/min.

Eliminationen av sitagliptin sker huvudsakligen via renal utsöndring och med inslag av aktiv tubulär sekretion. Sitagliptin är substrat för human organisk anjontransportör-3 (hOAT-3), vilken eventuellt är involverad i den renala eliminationen av sitagliptin. Den kliniska betydelsen av hOAT-3 för transporten av sitagliptin har inte fastställts. Sitagliptin är även ett substrat för p-glykoprotein, som också kan vara inblandat i den renala eliminationen av sitagliptin. Ciklosporin, en hämmare av p-glykoprotein, minskade emellertid inte renalt clearance av sitagliptin. Sitagliptin utgör inget substrat för OCT2- eller OAT1- eller PEPT1/2-transportörer. *In vitro* hämmade inte sitagliptin transporten medierad av OAT3 ($IC_{50}=160 \mu\text{M}$) eller p-glykoprotein (upp till $250 \mu\text{M}$) vid terapeutiskt relevanta plasmakoncentrationer. I en klinisk studie hade sitagliptin ringa effekt på digoxinplasmakoncentrationer vilket antyder att sitagliptin kan vara en svag hämmare av p-glykoprotein.

Särskilda patientgrupper

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

Nedsatt njurfunktion

En öppen studie med engångsdosering genomfördes för att utvärdera farmakokinetiken för en sänkt dos av sitagliptin (50 mg) hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion jämfört med normala friska kontrollpersoner. I studien inkluderades patienter med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion, samt patienter med kronisk njursjukdom (ESRD) med hemodialysbehandling. Med populationsfarmakokinetiska analyser utvärderades även effekterna av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av sitagliptin hos patienter med typ 2-diabetes och lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion (inklusive kronisk njursjukdom, ESRD).

Jämfört med normala friska kontrollpersoner ökade plasma-AUC för sitagliptin ca 1,2-faldigt respektive 1,6-faldigt hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (GFR \geq 60 till $<$ 90 ml/min) och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR \geq 45 till $<$ 60 ml/min). Eftersom ökning av denna storlek inte är kliniskt relevanta, behövs inte dosjustering hos dessa patienter.

Plasma-AUC för sitagliptin ökade ca 2-faldigt hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR \geq 30 till $<$ 45 ml/min) och ca 4-faldigt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR $<$ 30 ml/min) inkluderande patienter med kronisk njursjukdom (ESRD) med hemodialysbehandling. Sitagliptin avlägsnades i ringa grad genom hemodialys (13,5% under 3-4 timmars hemodialysbehandling påbörjad 4 timmar efter dosering). För att uppnå plasmakoncentrationer av sitagliptin jämförbara med dem hos patienter med normal njurfunktion, rekommenderas lägre doser till patienter med GFR $<$ 45 ml/min (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Det behövs ingen dosjustering av Sitagliptin Zentiva ApS till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. (Child-Pugh score \leq 9). Det finns ingen klinisk erfarenhet från patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score $>$ 9). Eftersom sitagliptin huvudsakligen elimineras renalt, förväntas allvarligt nedsatt leverfunktion inte påverka sitagliptins farmakokinetik.

Äldre

Det behövs ingen dosjustering baserad på ålder. Ålder hade ingen kliniskt betydelsefull inverkan på farmakokinetiken för sitagliptin baserat på farmakokinetisk populationsanalys av data från fas I- och fas II-studier. Äldre personer (65-80 år) hade ca 19% högre plasmakoncentrationer av sitagliptin jämfört med yngre personer.

Pediatrik population

Sitagliptins farmakokinetik (engångsdos 50 mg, 100 mg eller 200 mg) har undersökts hos pediatrika patienter (mellan 10 och 17 år) med typ 2-diabetes. Hos denna population var nivån av dosjusterad AUC för sitagliptin i plasma ca 18 % lägre jämfört med hos vuxna patienter med typ 2-diabetes vid dosen 100 mg. Detta anses inte vara en kliniskt signifikant skillnad jämfört med vuxna patienter baserat på plant PK/PD förhållande mellan dosen 50 mg och 100 mg. Inga studier med sitagliptin har genomförts hos pediatrika patienter under 10 år.

Andra patientgrupper

Det behövs ingen dosjustering på grund av kön, ras eller kroppsmasseindex (BMI, Body Mass Index). Dessa variabler hade ingen kliniskt betydelsefull påverkan på sitagliptins farmakokinetik enligt en samanalys av data från flera fas I-studier och en populationsfarmakokinetisk analys av data från fas I- och fas II-studier.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Njur- och levertoxicitet observerades hos gnagare vid en systemisk exponeringsnivå som var 58 gånger den humana exponeringen, medan det däremot inte sågs någon toxiskt effekt vid exponering som var 19 gånger högre än den humana nivån. Framtandsabnormaliteter observerades hos råttor vid exponeringsnivåer som var 67 gånger den kliniska exponeringen; exponeringsnivån där ingen effekt sågs för denna abnormalitet är 58 gånger enligt 14-veckorsstudien på råttor. Dessa fynds betydelse för människa är inte känd. Övergående behandlingsrelaterade fysiska tecken, av vilka en del tyder på neural toxicitet, såsom andning med öppen mun, salivavsöndring, vit skummande emes, ataxi, skakningar, minskad aktivitet och/eller krökt kroppshållning, observerades hos hundar vid exponeringsnivåer som var ca 23 gånger den kliniska nivån. Dessutom observerades histologiskt även mycket lätt till lätt degeneration av skelettmuskulaturen vid doser som resulterade i systemiska exponeringsnivåer som var ca 23 gånger den humana exponeringsnivån. För dessa fynd var exponeringsnivån där ingen sådan effekt sågs 6 gånger den kliniska exponeringsnivån.

Sitagliptin har inte visats vara genotoxiskt i prekliniska studier. Sitagliptin var inte karcinogent hos möss. Hos råttor observerades en ökad förekomst av adenom och karcinom i levern vid systemiska exponeringsnivåer som var 58 gånger den humana exponeringen. Eftersom levertoxicitet har visats

korrelera med induktion av hepatisk neoplasi hos råttor, var den ökade förekomsten av levertumörer hos råttor troligtvis sekundär till kronisk levertoxicitet vid denna höga dos. På grund av den höga säkerhetsmarginalen (ingen effekt sågs vid 19 gånger klinisk exponeringsnivå), bedöms inte dessa neoplastiska förändringar vara relevanta för människa.

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

I en pre-/postnatal utvecklingsstudie som utfördes på råttor visade sitagliptin inga negativa effekter.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Kalciumvätefosfat

Kroskarmellosnatrium

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Natriumstearylfumarat (E485)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering:

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

PVC/PVDC/Aluminium blister:

Förvaras under 30°C. Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot fukt.

PVC/PE/PVDC/Aluminium blister:

Detta läkemedel kräver inga speciella temperaturförvaringsförhållanden. Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot fukt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC-Aluminium blisterförpackning.
PVC/PE/PVDC-Alu blisterpakningar.

Förpackningar om: 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy,
102 37 Prag 10
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40709 (25 mg)
40710 (50 mg)
40711 (100 mg)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.10.2024