

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sitagliptin ratiopharm 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Sitagliptin ratiopharm 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Sitagliptin ratiopharm 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 25 mg:n tabletti sisältää sitagliptiinimaleaattia määrän, joka vastaa 25 mg sitagliptiinia.
Yksi 50 mg:n tabletti sisältää sitagliptiinimaleaattia määrän, joka vastaa 50 mg sitagliptiinia.
Yksi 100 mg:n tabletti sisältää sitagliptiinimaleaattia määrän, joka vastaa 100 mg sitagliptiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Sitagliptin ratiopharm 25 mg:n tabletti on vaaleanpunertava, pyöreä ja kalvopäällysteinen tabletti. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”S25” ja sen toinen puoli on sileä. Tabletin halkaisija on noin 5,7 mm.

Sitagliptin ratiopharm 50 mg:n tabletti on beige, pyöreä ja kalvopäällysteinen tabletti. Tabletin toisella puolella on jakouurre ja samalle puolelle on kaiverrettu merkintä ”S|50”. Tabletin toisella puolella on pelkkä jakouurre, ja tabletin halkaisija on noin 8,2 mm.

Sitagliptin ratiopharm 100 mg:n tabletti on oranssi, pyöreä ja kalvopäällysteinen tabletti. Tabletin toisella puolella on jakouurre ja samalle puolelle on kaiverrettu merkintä ”S|100”. Tabletin toisella puolella on pelkkä jakouurre, ja tabletin halkaisija on noin 9,7 mm.

Sitagliptin ratiopharm 50 mg:n ja 100 mg:n tabletit voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sitagliptin ratiopharm on tarkoitettu tyypin 2 diabetesta sairastaville aikuisille potilaille parantamaan glukoositasapainoa seuraavissa tilanteissa:

Yksinään käytettynä

- potilaille, joiden veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa pelkällä ruokavaliolla ja liikunnalla, ja joille metformiinin käyttö ei ole tarkoituksenmukaista vasta-aiheiden vuoksi tai jotka eivät siedä metformiinia.

Kahden suun kautta otettavan lääkkeen yhdistelmähoitona 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 + sulfonyyliurean suurimmalla siedetyllä annoksella yksinään, ja kun metformiinin käyttö ei ole tarkoituksenmukaista vasta-aiheiden vuoksi tai koska potilas ei siedä metformiinia.
- 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 lääkeaineen yhdistelmähoitona 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 ratiopharm 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 ratiopharm lisätään hoitoon.

Kun Sitagliptin ratiopharmia käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voidaan sulfonyyliurean tai insuliinin pienempää annosta harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

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

Erytispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Jos sitagliptiinia suunnitellaan käytettävän 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) sitagliptiiniannos on 50 mg kerran vuorokaudessa.

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (GFR $\geq 15 - < 30$ ml/min) ja loppuvaiheen munuaissairaudessa (ESRD) (GFR < 15 ml/min), mukaan lukien hemodialyysiä tai peritoneaalidialyysiä vaativa munuaisten vajaatoiminta, sitagliptiiniannos on 25 mg kerran vuorokaudessa. Hoito voidaan antaa dialyysin ajankohdasta riippumatta.

Koska munuaisten vajaatoiminta vaatii annoksen muuttamista, munuaistoiminnan arvioimista suositellaan ennen sitagliptiinihoidon aloittamista ja ajoittain sen jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä ja kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa. Sitagliptiinia 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.

Iäkkäät 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 ratiopharm voidaan ottaa yhtä hyvin aterian yhteydessä kuin 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

Sitagliptiinia 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, eli jatkuvasta, voimakkaasta vatsakivusta. Haimatulehduksen on todettu hävinneen, kun sitagliptiinin käyttö on lopetettu (tukihoidon kanssa tai ilman sitä), mutta hyvin harvoja nekrotisoivia tai hemorragisia haimatulehduksia ja/tai kuolemantapauksia on raportoitu. Jos haimatulehduksista epäillään, sitagliptiinin ja muiden sitä mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden käyttö on lopetettava. Jos akuutin haimatulehduksen diagnoosi on varmistunut, sitagliptiinihoitoa ei pidä aloittaa uudelleen. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aiemmin ollut haimatulehdus.

Hypoglykemia yhteiskäytössä muiden antihyperglykeemisten lääkkeiden kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa sitagliptiinia annettiin yksinään tai osana yhdistelmähoitoa lääkevalmisteiden kanssa, joiden ei tiedetä aiheuttavan hypoglykemiaa (ts. metformiini ja/tai PPAR γ -agonistin kanssa), hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinihoidon aikana samassa määrin kuin lumelääkettä 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 < 45 ml/min, ja hemodialyysia tai peritoneaaldialyysia 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, kyseisen 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 oireyhtymä. Reaktiot ilmenivät ensimmäisen kolmen kuukauden kuluessa hoidon

aloittamisesta, joskus jopa ensimmäisen annoksen jälkeen. Jos yliherkkyysoireita epäillään, sitagliptiinihoito on keskeytettävä. Tapahtuman muut mahdolliset syyt on selvitettävä, ja on aloitettava vaihtoehtoinen diabeteslääkitys.

Rakkulainen pemfigoidi

DPP-4:n estäjä, mukaan lukien sitagliptiinia, saaneilla potilailla on raportoitu rakkulaista pemfigoidia lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön. Jos rakkulaista pemfigoidia epäillään, sitagliptiinihoito on keskeytettävä.

Apuaine(et)

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 sitagliptiiniin

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

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

Metformiini: Metformiini ei aiheuttanut merkittävää muutosta sitagliptiinin farmakokinetiikassa tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, kun sitä annettiin toistuvina annoksina 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä 50 mg:n sitagliptiiniannoksen kanssa.

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

Sitagliptiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

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

In vitro -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, ettei sitagliptiini estäisi eikä indusoisi CYP450-isoentsyymejä. Kliinisissä tutkimuksissa sitagliptiini ei muuttanut merkittävästi metformiinin, glibenklamidin, simvastatiinin, rosiglitasonin, varfariinin eikä suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden

farmakokinetiikkaa. Tämä osoittaa, että sitagliptiinilla *in vivo* on vähäinen taipumus yhteisvaikutuksiin CYP3A4:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n ja orgaanisten kationien kuljettajan (organic cationic transporter, OCT) substraattien kanssa. 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, sitagliptiinia ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö sitagliptiini ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että sitagliptiini erittyy imettävän emon maitoon. Sitagliptiinia ei pidä 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 koneiden käyttökykyyn

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

Potilaita tulee lisäksi varoittaa hypoglykemian riskistä, kun sitagliptiinia käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavia haittavaikutuksia, kuten haimatulehdusta ja yliherkkyysoireita, on raportoitu. 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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintymistiheys lume-lääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa pelkällä sitagliptiinilla sekä lääkevalmisteen tultua markkinoille

Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Veri ja imukudos	
trombosytopenia	Harvinainen
Immuunijärjestelmä	
Yliherkkyysoireet, anafylaktiset reaktiot mukaan lukien ^{*,†}	Yleisyys tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hypoglykemia [†]	Yleinen
Hermosto	
Päänsärky	Yleinen
Huimaus	Melko harvinainen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Interstitiaalinen keuhkosairaus*	Yleisyys tuntematon
Ruoansulatuselimistö	
Ummetus	Melko harvinainen
Oksentelu*	Yleisyys tuntematon
Akuutti haimatulehdus*†‡	Yleisyys tuntematon
Fataali ja ei-fataali hemorraginen ja nekrotisoiva haimatulehdus*†	Yleisyys tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος	
Kutina*	Melko harvinainen
Angioedeema*†	Yleisyys tuntematon
Ihottuma*†	Yleisyys tuntematon
Urtikaria*†	Yleisyys tuntematon
Ihon vaskuliitti*†	Yleisyys tuntematon
Eksfoliativiset ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä*†	Yleisyys tuntematon
Rakkulainen pemfigoidi*	Yleisyys tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Nivelkivut*	Yleisyys tuntematon
Lihaskivut*	Yleisyys tuntematon
Selkäkipu*	Yleisyys tuntematon
Nivelsairaus*	Yleisyys tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	
Heikentynyt munuaisten toiminta*	Yleisyys tuntematon
Akuutti munuaisten vajaatoiminta*	Yleisyys tuntematon

*Haittavaikutukset todettiin lääkevalmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

† **Ks. kohta 4.4.**

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

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Yllä lueteltujen lääkkeen käyttöön liittyvien haittavaikutusten lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu riippumatta syy-yhteydestä lääkitykseen, niitä esiintyi vähintään 5 %:lla, ja ne olivat yleisempiä sitagliptiinia saaneilla potilailla: ylähengitystieinfektio ja nasofaryngiitti. Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia 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 raajakipu.

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

Pediatriset potilaat

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla 10–17-vuotiailla pediatriassa potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sitagliptiinin haittavaikutusprofiili 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 7 332 potilasta, jotka saivat sitagliptiinia 100 mg vuorokaudessa (tai 50 mg/vrk, jos lähtötilanteen eGFR-arvo oli ≥ 30 - < 50 ml/min/1,73 m²), ja 7 339 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Kumpikin hoito lisättiin tavanomaiseen hoitoon, joka tähtäsi paikallisten hoitosuosituksen mukaisiin HbA_{1c}:n ja kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden tavoitteisiin. Vakavien haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuus oli sitagliptiinia saaneilla potilailla samanlainen kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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 koehenkilöitä, 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 kliinisistä tutkimuksista. Toistuvien annosten suoritetuissa 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 vain kohtalaisesti. Kliinisissä tutkimuksissa noin 13,5 % annoksesta poistui 3–4 tuntia kestäneen hemodialyysin aikana. Pitkitettyä hemodialyysia voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua. Ei tiedetä, poistuu ko sitagliptiini peritoneaalidialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjät
ATC-koodi: 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 glukosista riippuvainen insulinoerooppinen polypeptidi (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP), vapautuu suolistosta koko vuorokauden ajan, ja pitoisuudet suurenevat aterioiden jälkeen. Inkretiinit ovat osa endogeenista järjestelmää, joka osallistuu elimistön glukositasapainon fysiologiseen säätelyyn. Kun veren glukosipitoisuus on normaali tai suurentunut, GLP-1 ja GIP lisäävät insuliinin tuotantoa ja vapautumista haiman beetasoluista syklisen AMP:n toimintaan perustuvien solunsisäisten signaalinsiirtojärjestelmien välityksellä. Tyypin 2 diabeteksen eläinkoemalleissa hoito GLP-1:llä tai DPP-4-estäjillä parantaa beetasolujen reaktioherkkyttä glukosiin ja stimuloi insuliinin biosynteesiä ja vapautumista. Insuliinipitoisuuden suurentuessa glukosinotto kudoksiin tehostuu. Lisäksi GLP-1 vähentää glukagonin eritystä haiman alfasoluista. Glukagonipitoisuuden pieneneminen ja insuliinipitoisuuden suureneminen vähentävät yhdessä maksan glukosintuotantoa, mikä pienentää veren glukosipitoisuutta. GLP-1:n ja GIP:n vaikutukset ovat glukosista riippuvaisia siten, että kun veren glukosipitoisuus 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 glukosipitoisuus 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 glukosista riippuvaisesti. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla hyperglykeemisillä potilailla nämä insuliini- ja glukagonipitoisuuksien muutokset pienentävät hemoglobiini A_{1c}-arvoa (HbA_{1c}) ja laskevat glukosin paasto- ja aterianjälkeisiä arvoja. Sitagliptiinin glukosista riippuvainen vaikutusmekanismi eroaa sulfonyyliurean vaikutusmekanismista. Sulfonyyliureat lisäävät insuliinin erittymistä myös silloin, kun veren glukosipitoisuus on alhainen, mikä voi johtaa hypoglykemiaan tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla ja terveillä henkilöillä. Sitagliptiini on voimakas ja erittäin selektiivinen DPP-4-entsyymien estäjä, eikä estä tälle läheistä sukua olevien DPP-8- ja DPP-9-entsyymien toimintaa terapeuttisilla pitoisuuksilla.

Terveillä koehenkilöillä 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 sitagliptiinilla ja metformiinilla oli additiivinen vaikutus aktiivisen GLP-1:n pitoisuuksiin. Sitagliptiini suurensi aktiivisen GIP:n pitoisuutta, mutta metformiinilla ei ollut vastaavaa vaikutusta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kaiken kaikkiaan sitagliptiini paransi glukositasapainoa, 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 annettuna merkittävästi HbA_{1c}-arvoja, plasman paastoglukoosiarvoja ja 2 tunnin kuluttua aterialta mitattuja glukosiarvoja lumelääkkeeseen verrattuna kahdessa tutkimuksessa, joista toinen kesti 18 viikkoa ja toinen 24 viikkoa. Beetasolujen toimintaa kuvaavien sijaismuuttujien paranemista todettiin. Näitä olivat HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), proinsuliini-insuliini-suhde ja beetasolujen reaktioherkkyuden määrittäminen ateriasituskokeella (meal tolerance test), jossa näytteet otettiin lyhyin väliajoin. Hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin lumelääkettä saaneilla. Sitagliptiinihoitoa saaneiden potilaiden paino ei noussut lähtötasosta kummassakaan tutkimuksessa, sen sijaan lumelääkettä saaneiden potilaiden paino laski hiukan.

Kahdessa 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa sitagliptiinia annettiin 100 mg kerran vuorokaudessa lisähoitona joko metformiinin tai pioglitatsonin kanssa, sitagliptiini paransi glukositasapainoa kuvaavia parametrejä merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna. Painon muutos lähtötasosta oli samaa luokkaa sekä sitagliptiinia että lumelääkettä saaneilla potilailla. Näissä tutkimuksissa hypoglykemiaa raportoitiin esiintyneen yhtä paljon sitagliptiinia ja lumelääkettä saaneilla potilailla.

24 viikkoa kestäneessä, lumelääkekontrolloidussa 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 paransi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä. Sitagliptiinihoitoa saaneiden potilaiden paino nousi lievästi verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

Lumelääkekontrolloidussa 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 lumelääkettä saaneilla. Myös hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin lumelääkettä saaneilla.

Eräessä lumelääkekontrolloidussa 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin insuliiniin (vakaa annos vähintään 10 viikon ajan) lisätyn sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa), joko metformiinin kanssa tai ilman sitä (vähintään 1 500 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 lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa potilaille annettiin ensimmäisenä hoitona sitagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa) ja metformiinin (500 mg tai 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa) yhdistelmähoitoa. Yhdistelmähoito paransi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä verrattuna sitagliptiiniin tai metformiiniin yksinään. Paino laski sitagliptiinia yhdessä metformiinin kanssa saaneilla potilailla saman verran kuin pelkkää metformiinia tai lumelääkettä saaneilla potilailla; pelkkää sitagliptiinia saaneiden potilaiden paino ei muuttunut lähtötasosta. Hypoglykemiaa esiintyi saman verran kaikissa hoitoryhmissä.

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

Tutkimus	Lähtötason keskimääräinen HbA _{1c} -arvo (%)	HbA _{1c} -arvon keskimääräinen muutos (%) lähtötasosta [†]	Lumelääke korjattu 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 lisättyinä pioglitatsonihoitoon (n = 163)	8,1	-0,9	-0,7 [†] (-0,9, -0,5)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättyinä glimepiridihoitoon (n = 102)	8,4	-0,3	-0,6 [†] (-0,8, -0,3)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättyinä glimepiridi- + metformiinihoitoon (n = 115)	8,3	-0,6	-0,9 [†] (-1,1, -0,7)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättyinä pioglitatsoni- + metformiinihoitoon [#] (n = 152)	8,8	-1,2	-0,7 [†] (-1,0, -0,5)
Aloitushoitona (kahdesti vuorokaudessa) Sitagliptiini 50 mg + metformiini 500 mg (n = 183)	8,8	-1,4	-1,6 [†] (-1,8, -1,3)
Aloitushoitona (kahdesti vuorokaudessa) Sitagliptiini 50 mg + metformiini 1000 mg (n = 178)	8,8	-1,9	-2,1 [†] (-2,3, -1,8)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättyinä insuliinihoitoon (+/- metformiini) (n = 305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 ^{†,¶} (-0,7, -0,4)

* Kaikki hoidetut potilaat (an intention-to-treat analysis).

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

‡ p < 0,001 verrattuna lumelääkkeeseen tai lumelääke- + yhdistelmähoitoon.

§ HbA_{1c}-arvo (%) viikolla 18.

^{||} HbA_{1c}-arvo (%) viikolla 24.

[#] HbA_{1c}-arvo (%) viikolla 26.

[¶] Keskiarvo (least squares mean), 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) suoritetussa kontrolloidussa 24 viikon tutkimuksessa sitagliptiinin (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 1 900 mg/vrk. HbA_{1c}-arvo laski 7,2 %:in lähtöarvosta (keskiarvo) sitagliptiiniiryhmässä -0,43 % ja metformiiniiryhmässä -0,57 % (per protocol -analyysi). Lääkkeen aiheuttamiksi arvioitujen ruoansulatuskanavan häiritsevien vaikutusten 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 yksinään 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 synteessin ja vapautumisen tehokkuutta. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli sitagliptiiniiryhmässä (4,9 %) merkittävästi pienempi kuin glipitsidiryhmässä (32,0 %).

24 viikon pituiseen lumelääkekontrolloituun tutkimukseen osallistui 660 potilasta. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) insuliinia säästävää tehoa ja turvallisuutta, kun se lisättiin glargiini-insuliiniin yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä (vähintään 1 500 mg) insuliinihoidon tehostamisen aikana. Lähtötilanteen HbA_{1c} oli 8,74 % ja lähtötilanteen insuliiniannos oli 37 IU/vrk. Potilaita kehoitettiin titraamaan glargiini-insuliinin annostaan sormenpäästä otettavan paastoglukoosiarvon mukaan. Viikolla 24 insuliinin vuorokausiannos oli suurentunut 19 IU/vrk potilailla, jotka saivat sitagliptiinia, ja 24 IU/vrk potilailla, jotka saivat lumelääkettä. HbA_{1c}-arvo pieneni sitagliptiinia ja insuliinia (yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä) saaneilla potilailla -1,31 % verrattuna -0,87 %:iin potilailla, jotka saivat lumelääkettä 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 metformiinin kanssa tai ilman sitä), ja 36,8 % potilailla, jotka saivat lumelääkettä ja insuliinia (yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä). Ero johtui pääasiassa sellaisten potilaiden suuremmasta osuudesta lumelääkeryhmässä, 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 sitagliptiiniiryhmässä -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 sitagliptiiniiryhmässä (6,2 %) merkittävästi pienempi kuin glipitsidiryhmässä (17,0 %). Ryhmien välillä oli merkittävä ero myös potilaiden painon muutoksessa lähtötasoon verrattuna (sitagliptiini -0,6 kg, glipitsidi +1,2 kg).

Toisessa tutkimuksessa sitagliptiiniä (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 sitagliptiiniiryhmässä -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 on 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 siedettävyyden vastasivat yleisesti lumevalmisteen turvallisuutta ja siedettävyyttä. Lisäksi 12 viikon kuluttua HbA_{1c}-arvon lasku (keskiarvo) (sitagliptiini -0,59 %, lumelääke -0,18 %) ja plasman glukoosin paastoarvon lasku (keskiarvo) (sitagliptiini -1,42 mmol/l, lumelääke -0,17 mmol/l) olivat yleisesti samalla tasolla kuin muissa monoterapiatutkimuksissa on 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 ≥ 6,5 - 8,0 % ja joilla oli todettu kardiovaskulaarisairaus. Potilaat saivat sitagliptiinia (7 332) 100 mg/vrk (tai 50 mg/vrk, jos lähtötilanteen eGFR-arvo oli ≥ 30 - < 50 ml/min/1,73 m²) tai plaseboa (7 339) yhdistettynä tavanomaiseen hoitoon, joka tähtäsi paikallisten hoitosuosituksen 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 2 004 potilasta oli ≥ 75-vuotiaita ja 3 324 potilaalla oli munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Tutkimuksen aikana sitagliptiini- ja lumelääkeryhmien 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 epästabiiilista *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 ollut lisännyt merkittävien kardiovaskulaaristen haittatapahtumien riskiä tyypin 2 diabeetikoilla eikä sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon riskiäkään verrattuna tavanomaiseen hoitoon ilman sitagliptiinia 3 vuoden medianiseuranta-ajan jälkeen (taulukko 3).

Taulukko 3. Yhdistettyjen kardiovaskulaaristen tapahtumien ja tärkeimpien toissijaisien tapahtumien ilmaantuvuudet

	Sitagliptiini 100 mg		Lumelääke		Riskisuhde, HR (95 % CI)	p- arvo [†]
	n (%)	Esiintyvyys 100 potilasvuotta kohden*	n (%)	Esiintyvyys 100 potilasvuotta kohden*		
Analyysi lähtöryhmien mukaisesta (ITT) potilasjoukosta						
Potilaiden lukumäärä	7 332		7 339			
Ensisijainen yhdistetty pätetapahtuma (Kardiovaskulaari- kuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivohalvaus tai epästabiilista <i>angina</i> <i>pectoriksesta</i> johtunut	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 – 1,08)	< 0,001

sairaalahoito)						
Toissijainen yhdistetty päätetapahtuma (Kardiovaskulaarikuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 - 1,10)	< 0,001
Toissijaiset pääte tapahtumat						
Kardiovaskulaarikuolema	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 - 1,19)	0,711
Kaikki sydäninfarktit (fataalit ja ei-fataalit)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 - 1,11)	0,487
Kaikki aivohalvaukset (fataalit ja ei-fataalit)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 - 1,19)	0,760
Epästabiilista <i>angina pectoriksesta</i> johtunut sairaalahoito	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 - 1,16)	0,419
Kuolema, kuolemansyystä riippumatta	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 - 1,14)	0,875
Sydämen vajaatoiminnasta johtunut sairaalahoito [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 - 1,20)	0,983

* Ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti lasketaan seuraavasti: $100 \times$ (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 HbA1c-arvot olivat 6,5–10 %) tai jotka olivat saaneet insuliinia vakaalla annoksella vähintään 12 viikon ajan (ja joiden HbA1c-arvot olivat 7–10 %). Potilaat satunnaistettiin saamaan 20 viikon ajan kerran vuorokaudessa sitagliptiinia 100 mg tai lumevalmistetta.

Lähtötason keskimääräinen HbA1c-arvo oli 7,5 %. Sitagliptiinihoito 100 mg:n annoksella ei ollut merkittävästi parantanut HbA1c-arvoja 20 viikon kohdalla. HbA1c-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 tällöin 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ja C_{max} -arvo 950 nM. Sitagliptiinin absoluuttinen hyötöosuus on noin 87 %. Samanaikaisesti nautittu rasvainen ateria ei vaikuttanut sitagliptiinin farmakokineetiikkaan, joten Sitagliptin ratiopharm voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjän mahaan.

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

Jakautuminen

Kun terveille tutkittaville annettiin 100 mg:n kerta-annos laskimoon, sitagliptiinin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus oli 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-entsyymin toimintaa estävään vaikutukseen plasmassa. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että sitagliptiinin vähäisestä metaboloitumisesta vastasi ensisijaisesti CYP3A4-entsyymi ja sen ohella CYP2C8-entsyymi.

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

Eliminaatio

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

Ominaisuudet eri potilasryhmissä

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

Munuaisten vajaatoiminta

Sitagliptiinin pienennetyn annoksen (50 mg) farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa kerta-annostutkimuksessa, jossa eriasteista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita verrattiin terveisiin tutkittaviin. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, sekä potilaita, joilla oli hemodialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Lisäksi arvioitiin 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 ($GFR \geq 30 - < 45$ ml/min) sairastavilla potilailla noin kaksinkertaiseksi ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($GFR < 30$ ml/min) sairastavilla (hemodialyysihoitoa saavat ESRD-potilaat mukaan lukien) noin nelinkertaiseksi Sitagliptiini poistui vähäisessä määrin hemodialyysissä (13,5 % poistui 3–4 tuntia kestäneessä hemodialyysissä, joka alkoi 4 tunnin kuluttua annoksesta). Potilaille, joilla $GFR < 45$ ml/min, suositellaan pienempää annostusta, jotta plasman sitagliptiinipitoisuus pysyisi samalla tasolla kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella. Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan. Sitagliptiinipitoisuus 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 köyristymistä altistustasolla, joka oli noin 23-kertainen verrattuna kliiniseen altistustasoon. Lisäksi havaittiin histologisesti hyvin vähäistä tai vähäistä luustolihas- 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 sitagliptiiniä ennen parittelua ja parittelun aikana, ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Rotilla suoritetuissa pre- ja postnataalisissa kehitystutkimuksissa sitagliptiini ei aiheuttanut haittavaikutuksia.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:
mikrokiteinen selluloosa,
kalsiumvetyfosfaatti,
kroskarmelloosinatrium,
magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:
osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi,
makrogoli 3350,
titaanidioksidi (E171),
talkki,
keltainen rautaoksidi (E172),
punainen rautaoksidi (E172).

25 mg:n tablettien päällyste sisältää lisäksi mustaa rautaoksidia (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Läpinäkymättömät OPA/Alumiini/PVC-läpipainopakkaukset,
läpinäkymättömät PVC/PE/PVdC/PE/PVC-läpipainopakkaukset ja
läpinäkyvät PVC/ACLAR/PVC-läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 14, 28, 28 x 1, 30, 50 x 1, 56, 56 x 1, 60, 84, 90, 98, 98 x 1, 100, 100 x 1, 120 ja 120 x 1 tablettia tai 14, 28, 56 ja 98 tablettia kalenteripakkauksina, 100 tai 250 tablettia HDPE purkissa, jossa on lapsiturvallinen PP-korkki ja silikageelikuivausainetta. 250 tabletin purkki on tarkoitettu vain sairaalakäyttöön / suljetuissa tiloissa käytettäväksi.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 mg: 33319
50 mg: 33320
100 mg: 33321

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. heinäkuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6. heinäkuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.1.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sitagliptin ratiopharm 25 mg filmdragerade tabletter
Sitagliptin ratiopharm 50 mg filmdragerade tabletter
Sitagliptin ratiopharm 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sitagliptin ratiopharm 25 mg:
Varje tablett innehåller sitagliptinmaleat motsvarande 25 mg sitagliptin.

Sitagliptin ratiopharm 50 mg:
Varje tablett innehåller sitagliptinmaleat motsvarande 50 mg sitagliptin.

Sitagliptin ratiopharm 100 mg:
Varje tablett innehåller sitagliptinmaleat motsvarande 100 mg sitagliptin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Sitagliptin ratiopharm 25 mg:
Rosa, rund filmdragerad tablett. En sida är präglad med "S25" och den andra sidan är slät. Storlek: diameter ca 5,7 mm.

Sitagliptin ratiopharm 50 mg:
Beige, rund filmdragerad tablett. Ena sidan har en brytskåra och är präglad med "S|50". Den andra sidan har en brytskåra. Storlek: diameter ca 8,2 mm.

Sitagliptin ratiopharm 100 mg:
Orange, rund filmdragerad tablett. Ena sidan har en brytskåra och är präglad med "S|100". Den andra sidan har en brytskåra. Storlek: diameter ca 9,7 mm.

50 mg och 100 mg: Tabletten kan delas i lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

som monoterapi

- för patienter 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 (peroxisom proliferator-activated receptor gamma)-agonist (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, då en PPAR γ -agonist är lämplig och kost och motion tillsammans med kombinationsbehandling med dessa två läkemedel inte ger tillfredsställande glykemisk kontroll.

Sitagliptin ratiopharm 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 -agonisten bibehållas och ges samtidigt som Sitagliptin ratiopharm.

När Sitagliptin ratiopharm 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 ratiopharm 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 villkoren för dess användning hos patienter med nedsatt njurfunktion kontrolleras.

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

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

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

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

Eftersom dosjustering baseras på njurfunktionen, rekommenderas bedömning av njurfunktionen innan behandlingen med sitagliptin påbörjas och därefter regelbundet.

Nedsatt leverfunktion

Det behövs ingen dosjustering för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Sitagliptin 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 kraftigt nedsatt leverfunktion dock inte påverka farmakokinetiken för sitagliptin.

Äldre

Dosen behöver inte anpassas efter ålder.

Pediatrik population

Sitagliptin bör inte användas av barn och ungdomar mellan 10 och 17 år p.g.a. otillräcklig effekt. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2. Sitagliptin har inte studerats hos pediatrika patienter under 10 år.

Administreringssätt

Sitagliptin ratiopharm 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 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 understödjande behandling), men mycket sällsynta fall av nekrotiserande eller hemorragisk pankreatit och/eller dödsfall har rapporterats. Om man misstänker pankreatit ska behandling med sitagliptin och andra potentiellt misstänkta läkemedel sättas ut. Om akut pankreatit bekräftas bör sitagliptin 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 givet som monoterapi och som del av kombinationsbehandling med läkemedel som man vet inte orsakar hypoglykemi (d.v.s. 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 till 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 villkoren för dess användning hos patienter med nedsatt njurfunktion kontrolleras.

Överkänslighetsreaktioner

Efter godkännande för försäljning har fall av allvarliga överkänslighetsreaktioner rapporterats hos patienter

som behandlats med sitagliptin. Dessa reaktioner innefattar anafylaxi, angioödem och exfoliativa hudtillstånd inklusive 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 avslutas. Andra potentiella orsaker till händelsen bör fastställas och en alternativ diabetesbehandling inledas.

Bullös pemfigoid

Fall av bullös pemfigoid har rapporterats efter godkännande för försäljning hos patienter som tar DPP-4-hämmare, inklusive sitagliptin. Vid misstanke om bullös pemfigoid bör behandlingen med sitagliptin avbrytas.

Hjälpämne(n)

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. 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 bidrag 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). Av denna anledning är det möjligt att potenta CYP3A4-hämmare (såsom ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromycin) kan påverka farmakokinetiken för sitagliptin hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller kronisk njursjukdom (ESRD). Effekten 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 1 000 mg givna 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 plasma AUC för digoxin i medeltal med 11 % och C_{max} i plasma i medeltal med 18 %. Ingen dosjustering rekommenderas för digoxin. Patienter med risk för digoxintoxicitet bör dock följas i detta avseende 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 för interaktioner med substrat av CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9 och den organiska katjontransportören (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 reproduktionstoxicitet vid höga doser (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. I avsaknad av humandata bör sitagliptin inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om sitagliptin utsöndras i modersmjölk hos människa. Djurstudier har visat att sitagliptin utsöndras i bröstmjölk. Sitagliptin 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 tas tillsammans med en sulfonureid eller insulin.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Allvarliga biverkningar inklusive pankreatit och överkänslighetsreaktioner har rapporterats. Hypoglykemi har rapporterats vid användning i kombination med en sulfonureid (4,7 % - 13,8 %) och insulin (9,6 %) (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

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 identifierade i placebokontrollerade kliniska studier med sitagliptin som monoterapi och efter godkännandet för försäljning

Biverkning	Biverkningsfrekvens
Blodet och lymfsystemet	
trombocytopeni	Sällsynta
Immunsystemet	
överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi* [†]	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	
hypoglykemi [†]	Vanliga

Biverkning	Biverkningsfrekvens
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 nekrotiserande pankreatit* [†]	Ingen känd frekvens
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 inklusive Stevens-Johnsons 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 godkännande för försäljning.

[†] 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 som var > 0,5 % högre med sitagliptin än 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),

sömnighet och diarré (mindre vanliga, med metformin) och muntorrhet (mindre vanliga, med insulin (med eller utan metformin)).

Pediatrisk population

I kliniska studier med sitagliptin hos pediatriska 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 HbA1c och kardiovaskulära riskfaktorer.

Den totala incidensen av allvarliga biverkningar hos patienter som fick sitagliptin var densamma som för patienter som fick placebo.

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

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 till

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea
Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

I kontrollerade kliniska studier med friska försökspersoner administrerades engångsdoser på upp till 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 dosrelaterade kliniska 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 vidta vanliga stödjande åtgärder, t.ex. avlägsna icke-absorberade ämnen från magtarmkanalen, iakttä 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 en 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 har i djurmodeller med typ 2-diabetes visat förbättrad förmåga hos betacellerna att svara på glukos och att stimulera syntes och frisättning av insulin. Vid högre insulinivåer ökar upptaget av glukos i vävnad. GLP-1 sänker dessutom glukagonsekretionen från alfaceller i bukspottkörteln. Sänkta glukagonkoncentrationer tillsammans med högre insulinivåer leder till minskad glukosproduktion i levern, vilket resulterar i minskade blodglukosnivåer. Effekten av GLP-1 och GIP är glukosberoende, d.v.s. GLP-1 stimulerar inte insulinfrisättning och hämmar inte glukagonutsöndring när blodglukoskoncentrationen är låg. Både GLP-1 och GIP ökar stimuleringen av insulinfrisättningen när glukosnivåerna stiger över det normala. Det normala glukagonsvaret på hypoglykemi försämrars inte av GLP-1. Aktiviteten av GLP-1 och GIP begränsas av enzymet DPP-4, vilket snabbt hydrolyserar inkretiner till inaktiva substanser. Sitagliptin förhindrar hydrolys av inkretiner under inverkan av enzymet DPP-4 och ökar därigenom koncentrationen i plasma av de aktiva formerna av GLP-1 och GIP. Genom att höja nivåerna av aktiva inkretiner leder sitagliptin till 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 A1c (HbA1c) samt lägre fasteglukoskoncentration och postprandiell glukoskoncentration. Den glukosberoende mekanismen för sitagliptin skiljer sig från mekanismen för sulfonureider: sulfonureiderna ökar insulinfrisättning även då glukosnivåerna är låga och kan leda till hypoglykemi hos patienter med typ 2-diabetes och hos friska personer. 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 tvådagars studie med friska personer 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 HbA1c, fasteglukos i plasma (faste-P-glukos) och postprandiell glukos (2 timmar efter måltid). En förbättring sågs av surrogatmarkörer för betacellsfunktionen, såsom av HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), av kvoten proinsulin/insulin samt av betacellssvaret mätt med måltidstoleranstest, med frekvent provtagning. Den observerade incidensen 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, den ena i kombination med metformin och den andra i kombination med pioglitazon. Skillnaden från utgångsvärdet för kroppsvikt var likvärdigt hos patienter behandlade med sitagliptin jämfört med placebo. I dessa studier rapporterades

likvärdig incidens 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 likvärdigt hos patienter som behandlades med sitagliptin jämfört med placebo. Incidensen 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 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 faktoriell studie gällande inledande av 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: ingen skillnad i kroppsvikt konstaterades från utgångsvärdet hos patienter på sitagliptin i monoterapi. Incidensen 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 mg 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	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8; -0,3)

Studie	Genomsnittligt utgångsvärde HbA _{1c} (%)	Genomsnittlig förändring av HbA _{1c} (%) [†] jämfört med utgångsvärdet	Placebokorrigerad genomsnittlig förändring av HbA _{1c} (%) [‡] (95 % KI)
glimepiridbehandling ^{II} (N=102)			
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående glimepirid + metforminbehandling ^{II} (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) ^{II} : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8; -1,3)
Inledande behandling (två gånger dagligen) ^{II} : Sitagliptin 50 mg + metformin 1000 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 ^{II} (N=305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 ^{‡,¶} (-0,7; -0,4)

* ITT-population (intention-to-treat-analysis).

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

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

[§] HbA_{1c} (%) vid vecka 18.

^{II} 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, 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 antihyperglykemisk 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 incidensen 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. Incidensen 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 effektmärkor för insulinsyntes och insulinfrisättning, förhållandet mellan proinsulin och insulin, och detta förhållande förbättrades med sitagliptin- och försämrades med glipizidbehandling. Incidensen av hypoglykemi var signifikant lägre i gruppen som fick sitagliptin (4,9 %) än i gruppen 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 1 500 mg) då insulinbehandlingen intensifierades. Utgångsvärdet för HbA_{1c} var 8,74 % och för insulin dos 37 IE/dag. Patienterna instruerades att titrera sin dos av insulin glargin baserat på kapillärt fasteglukosvärde. Vid vecka 24 var ökningen av den dagliga insulin dosen 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]. Incidensen 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 gruppen som fick placebo upplevde 3 eller fler episoder av hypoglykemi (9,4 % jämfört med 19,1 %). Det var ingen skillnad i incidensen 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 kroniskt nedsatt njurfunktion (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. Incidensen 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 dialyspatienter med kronisk njursjukdom (ESRD). 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 generellt likvärdig den som observerats i andra monoterapistudier hos patienter med normal njurfunktion. Det var ingen signifikant skillnad i incidensen av hypoglykemi mellan behandlingsgrupperna (sitagliptin 6,3 %, glipizid 10,8 %).

I en annan studie omfattande 91 patienter med typ 2-diabetes och kroniskt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min) var säkerhet och tolerans vid behandling med sitagliptin 25 mg eller 50 mg en gång dagligen i generellt 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 -1,42 mmol/l, placebo -0,17 mmol/l) dessutom generellt 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 % 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. I studiepopulationen ingick 2 004 patienter ≥75 år 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 gruppen som fick sitagliptin och gruppen som fick placebo 0,29 % (0,01), 95 % KI (-0,32, -0,27); p<0,001.

Det primära kardiovaskulära effektmåttet var sammansatt av första förekomsten av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning för instabil angina. De sekundära kardiovaskulära

effektmåten omfattade första förekomsten av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke; första förekomsten av den enskilda komponenten i det primärt sammansatta effektmåttet; mortalitet oavsett orsak samt sjukhusinläggning för kongestiv 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 (%)	Incidens per 100 patientår*	N (%)	Incidens 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 (fåta och icke-fåta)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Samtliga stroke (fåta och icke-fåta)	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 $100 \times (\text{totala antalet patienter med } \geq 1 \text{ händelse under gällande exponeringsperiod per totala antalet patientår av uppföljning})$.

† 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.

Pediatrik 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 20 veckors behandling med sitagliptin 100 mg en gång dagligen eller placebo.

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 µM×tim, C_{max} var 950 nM. Den absoluta biotillgängligheten för sitagliptin är ca 87 %. Sitagliptin ratiopharm 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_{24tim} (C_{max} ökade mer och C_{24tim} ökade mindre än vad som kan förväntas vid dosproportionalitet).

Distribution

Efter en intravenös engångsdos av 100 mg sitagliptin till friska personer 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 [¹⁴C]-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 bidrag 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 [¹⁴C]-sitagliptin till friska individer utsöndrades ca 100 % av den administrerade radioaktiviteten i avföring (13 %) eller i urin (87 %) inom 1 vecka efter intaget. Efter en 100 mg peroral dos av sitagliptin var den skenbara terminala halveringstiden ca 12,4 timmar. Sitagliptin ackumuleras endast i mindre utsträckning vid upprepad dosering. Renalt clearance var ca 350 ml/min.

Elimineringen av sitagliptin sker huvudsakligen via renal utsöndring och involverar aktiv tubulär sekretion. Sitagliptin är substrat för human organisk anjontransportör-3 (hOAT-3), vilken är eventuellt involverad i den renala elimineringen 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 elimineringen av sitagliptin. Ciklosporin, en hämmare av p-glykoprotein, minskade emellertid inte renalt

clearance av sitagliptin. Sitagliptin utgör inget substrat för transportörerna OCT2 eller OAT1 eller PEPT1/2. *In vitro* hämmade inte sitagliptin transporten medierad av OAT3 (IC₅₀=160 µM) eller p-glykoprotein (upp till 250 µM) vid terapeutiskt betydelsefulla plasmakoncentrationer. I en klinisk studie hade sitagliptin ringa effekt på koncentrationerna av digoxin i plasma, vilket antyder att sitagliptin kunde 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 personer.

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) på 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 ≥60 till <90 ml/min) respektive måttligt nedsatt njurfunktion (GFR ≥45 till <60 ml/min). Eftersom ökningarna 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 ≥30 till <45 ml/min) och ca 4-faldigt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min), vilket inkluderade patienter med kronisk njursjukdom (ESRD) på 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 till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score ≤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 koncentrationer av sitagliptin i plasma jämfört med yngre personer.

Pediatrisk 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 vuxna patienter med typ 2-diabetes vid dosen 100 mg. Detta anses inte vara en kliniskt signifikant skillnad jämfört med vuxna patienter baserat på det jämna PK/PD-förhållandet 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, etnicitet 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 toxisk 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 en 14-veckorsstudie 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 kräkning, 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 neoplasia 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:

Cellulosa, mikrokristallin

Kalciumvätefosfat

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad

Makrogol 3350

Titandioxid (E171)

Talk

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

För 25 mg-tabletter, även: Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig OPA/aluminium/PVC – aluminiumblisterförpackningar, genomskinlig PVC/PE/PVdC/PE/PVC – aluminiumblisterförpackningar eller genomskinlig PVC/ACLAR/PVC – aluminiumblisterförpackning innehållande 14, 28, 28×1, 30, 50×1, 56, 56×1, 60, 84, 90, 98, 98×1, 100, 100×1, 120 och 120×1 tabletter eller 14, 28, 56 och 98 tabletter som kalenderförpackning, 100 eller 250 tabletter i en HDPE burk med barnsäkert PP-lock och silikagel torkmedel. Burken med 250 tabletter är avsedd endast för sjukhusbruk / användning i slutna utrymmen.

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 33319
50 mg: 33320
100 mg: 33321

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.7.2016
Datum för den senaste förnyelsen: 6.7.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.1.2023