1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Sitagliptin Zentiva ApS 25 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjert tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat, som tilsvarer 25 mg sitagliptin.

Sitagliptin Zentiva ApS 50 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjert tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat, som tilsvarer 50 mg sitagliptin.

Sitagliptin Zentiva ApS 100 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjert tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat, som tilsvarer 100 mg sitagliptin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Sitagliptin Zentiva ApS 25 mg filmdrasjerte tabletter
Runde, bikonvekse, rosa filmdrasjerte tabletter med en diameter på cirka 5,6 mm.

Sitagliptin Zentiva ApS 50 mg filmdrasjerte tabletter
Runde, bikonvekse, beige filmdrasjerte tabletter merket med «Z» på den ene siden og med en diameter på cirka 7,1 mm.

Sitagliptin Zentiva ApS 100 mg filmdrasjerte tabletter
Runde, bikonvekse, oransje til brun filmdrasjerte tabletter med en diameter på cirka 9,1 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Hos voksne pasienter med diabetes mellitus type 2 er Sitagliptin Zentiva ApS indisert for å bedre glykemisk kontroll:

Som monoterapi:

- hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med diett og fysisk aktivitet alene og hvor metformin er uhensiktsmessig på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse.

Som oral kombinasjonsbehandling med:

- metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
- sulfonylurea når diett og fysisk aktivitet sammen med høyeste tolererte dose av sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når metformin er uhensiktsmessig på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse.

- peroksisomproliferatoraktiverende reseptor gamma (PPARγ) agonist (f.eks. tiazolidindion) når bruk av PPARγ-agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med en PPARγ-agonist alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Som oral trippelbehandling i kombinasjon med:

- sulfonylurea og metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
- PPARγ-agonist og metformin når bruk av PPARγ-agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Sitagliptin Zentiva ApS er også indisert i tillegg til insulin (med eller uten metformin) når diett og fysisk aktivitet sammen med stabil dose insulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen er 100 mg sitagliptin en gang daglig. Ved bruk i kombinasjon med metformin og/eller en PPARγ-agonist, bør dosen av metformin og/eller PPARγ-agonisten opprettholdes, og Sitagliptin Zentiva ApS bør gis samtidig.

Når Sitagliptin Zentiva ApS brukes i kombinasjon med sulfonylurea eller med insulin, kan en lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

Hvis pasienten glemmer å ta en dose av Sitagliptin Zentiva ApS, bør dosen tas så snart pasienten husker det. Det bør ikke tas en dobbel dose samme dag.

Spesielle populasjoner
Redusert nyrefunksjon
Når bruk av sitagliptin i kombinasjon med andre antidiabetiske legemidler overveies, bør betingelsene ved bruk hos pasienter med redusert nyrefunksjon undersøkes.

Hos pasienter med lett redusert nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet [GFR] ≥ 60 til < 90 ml/min) er det ikke nødvendig å justere dosen.

Hos pasienter med moderat redusert nyrefunksjon (GFR ≥ 45 til < 60 ml/min) er det ikke nødvendig å justere dosen.

Hos pasienter med moderat redusert nyrefunksjon (GFR ≥ 30 til < 45 ml/min) er dosen av Sitagliptin Zentiva ApS 50 mg en gang daglig.

Hos pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon (GFR ≥ 15 til < 30 ml/min) eller med terminal nyresykdom (ESRD) (GFR < 15 ml/min), inkludert dem som krever hemodialyse eller peritonealdialyse, er dosen av Sitagliptin Zentiva ApS 25 mg en gang daglig. Behandlingen kan gis uten hensyn til tidspunktet for dialyse.

Vurdering av nyrefunksjonen er anbefalt før Sitagliptin Zentiva ApS initieres og deretter periodisk, da dosejustering er basert på nyrefunksjonen.

Redusert leverfunksjon
Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat redusert leverfunksjon. Sitagliptin Zentiva ApS er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon, og det bør utvises forsiktighet (se pkt. 5.2).

Fordi sitagliptin primært elimineres renalt er likevel ikke alvorlig redusert leverfunksjon forventet å påvirke farmakokinetikken til sitagliptin.

Eldre
Ingen dosejustering er nødvendig på grunnlag av alder.

Pediatrisk populasjon
Sitagliptin bør ikke brukes til barn og ungdom i alderen 10 til 17 år på grunn av utilstrekkelig effekt. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. Sitagliptin er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter under 10 år.

Administrasjonsmåte
Sitagliptin Zentiva ApS kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt
Sitagliptin Zentiva ApS bør ikke gis til pasienter med type 1-diabetes eller til behandling av diabetisk ketoacidose.

Akutt pankreatitt
Bruk av DPP-4-hemmere er satt i sammenheng med risiko for utvikling av akutt pankreatitt. Pasienter må bli informert om karakteristiske symptomer på akutt pankreatitt: vedvarende alvorlige abdominalsmerter. Etter avsluttet behandling med sitagliptin (med eller uten støttebehandling) har det blitt observert at pankreatitten går over, men i veldig sjeldne tilfeller av nekrotiserende eller blødende pankreatitt og/eller død har blitt rapportert. Hvis pankreatitt mistenkes, må behandling med Sitagliptin Zentiva ApS og andre potensielle mistenkte legemidler avsluttes. Hvis akutt pankreatitt blir bekreftet, skal behandlingen med Sitagliptin Zentiva ApS ikke startes igjen.
Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med pankreatitt i anamnesen.

Hypoglykemi ved kombinasjonsbehandling med andre antihyperglykemiske legemidler
I kliniske studier hvor Sitagliptin Zentiva ApS ble gitt som monoterapi og som en del av kombinasjonsbehandling med legemidler som ikke er kjent for å forårsake hypoglykemi (f.eks. metformin og/eller en PPARγ- agonist), var hyppighet av hypoglykemi som ble rapportert for sitagliptin tilsvarende som for pasienter som fikk placebo.
Hypoglykemi er observert ved bruk av sitagliptin sammen med insulin eller sulfonylurea. Derfor bør en lavere dose av sulfonylurea eller insulin overveies for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.2).

Redusert nyrefunksjon
Sitagliptin skilles ut gjennom nyrene. For å oppnå plasmakonsentrasjon av sitagliptin lik den hos pasienter med normal nyrefunksjon, er lavere dose anbefalt hos pasienter med GFR < 45 ml/min og hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) som krever hemodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

Når bruk av sitagliptin i kombinasjon med andre antidiabetiske legemidler overveies, bør betingelsene ved bruk hos pasienter med redusert nyrefunksjon undersøkes.

Overfølsomhetsreaksjoner
Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner hos pasienter behandlet med sitagliptin er rapportert etter markedsføring. Disse reaksjonene inkluderer anafylaksi, angioødem og eksfoliative hudsykdommer inklusiv Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaksjonene inntraff i løpet av de tre første månedene etter behandlingsstart og i noen tilfeller etter den første dosen. Ved mistanke om en

overfølsomhetsreaksjon, skal behandlingen med Sitagliptin Zentiva ApS avsluttes. Andre mulige årsaker for hendelsen bør vurderes og alternativ behandling for diabetes bør initieres.

Bulløs pemfigoid
Etter markedsføring er det rapportert om bulløs pemfigoid hos pasienter behandlet med DDP-4-hemmere, deriblant sitagliptin. Dersom det er mistanke om bulløs pemfigoid, skal behandlingen med Sitagliptin Zentiva ApS avsluttes.

Hjelpestoffer
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på sitagliptin
Kliniske data som er beskrevet nedenfor, antyder at risiko for klinisk relevante interaksjoner er lav ved samtidig bruk av andre legemidler.

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

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

Metformin: Gjentatt dosering av 1000 mg metformin to ganger daglig sammen med 50 mg sitagliptin to ganger daglig førte ikke til relevante endringer i sitagliptins farmakokinetikk hos pasienter med type 2-diabetes.

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det foreligger ikke tilstrekkelig data på bruk av sitagliptin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. På grunn av manglende data i mennesker bør ikke Sitagliptin Zentiva ApS brukes under graviditet.

Amming
Det er ikke kjent hvorvidt sitagliptin utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist at sitagliptin utskilles i morsmelk. Sitagliptin Zentiva ApS bør ikke brukes av kvinner som ammer.

Fertilitet
Dyredata tyder ikke på en effekt av behandling med sitagliptin på mannlig og kvinnelig fruktbarhet. Data fra mennesker mangler.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sitagliptin Zentiva ApS har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner bør det likevel tas i betraktning at svimmelhet og somnolens har blitt rapportert.

I tillegg bør pasienter informeres om risikoen for hypoglykemi, når Sitagliptin Zentiva ApS er brukt i kombinasjon med sulfonylurea eller med insulin.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av bivirkningsprofilen
Alvorlige bivirkninger, inkludert pankreatitt og overfølsomhetsreaksjoner har blitt rapportert. Hypoglykemi har vært rapportert når brukt i kombinasjon med sulfonylurea (4,7 %-13,8 %) og insulin (9,6 %) (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell
Bivirkninger er listet opp under (se tabell 1) etter organklassesystem og frekvens: Frekvensene er definert som: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkningsfrekvens identifisert fra placebokontrollerte kliniske studier med sitagliptin gitt som monoterapi og etter markedsføring

Bivirkning	**Bivirkningsfrekvens**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Trombocytopeni	Sjeldne
Sykdommer i immunsystemet	
Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner*,†	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Hypoglykemi†	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	
Hodepine	Vanlige
Svimmelhet	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	

Bivirkning	Bivirkningsfrekvens
Interstitiell lungesykdom*	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	
Forstoppelse	Mindre vanlige
Oppkast*	Ikke kjent
Akutt pankreatitt*,†,‡	Ikke kjent
Fatal og ikke-fatal blødende og nekrotiserende pankreatitt*,†	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	
Kløe*	Mindre vanlige
Angioødem*,†	Ikke kjent
Utslett*,†	Ikke kjent
Urtikaria*,†	Ikke kjent
Kutan vaskulitt*,†	Ikke kjent
Eksfoliative hudsykdommer inkludert Stevens-Johnson syndrom*,†	Ikke kjent
Bulløs pemfigoid*	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Artralgi*	Ikke kjent
Myalgi*	Ikke kjent
Ryggsmerter*	Ikke kjent
Artropati*	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	
Nedsatt nyrefunksjon*	Ikke kjent
Akutt nyresvikt*	Ikke kjent

* Bivirkningene ble identifisert ved overvåking etter markedsføring.
† Se pkt. 4.4.
‡ Se *TECOS kardiovaskulær sikkerhetsstudie* under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
I tillegg til de legemiddelrelaterte bivirkningene som er nevnt over, ble infeksjon i øvre luftveier og nasofaryngitt rapportert som bivirkninger uavhengig av årsakssammenheng til legemiddel, med forekomst minst 5 % og mer vanlig hos pasienter behandlet med sitagliptin.
Ytterligere bivirkninger som er rapportert uavhengig av årsakssammenheng til legemiddel, og som forekom hyppigere hos pasienter behandlet med sitagliptin (nådde ikke 5 %, men forekom > 0,5 % hyppigere hos pasienter som fikk sitagliptin enn i kontrollgruppen) var osteoartritt og smerter i ekstremitetene.

Noen bivirkninger ble sett hyppigere i studier med samtidig bruk av sitagliptin og andre antidiabetika enn i studier med sitagliptin gitt som monoterapi. Dette inkluderte hypoglykemi (frekvens svært vanlig ved kombinasjon med sulfonylurea og metformin), influensa (vanlig ved kombinasjon med insulin (med eller uten metformin)), kvalme og oppkast (vanlig ved kombinasjon med metformin), flatulens (vanlig ved kombinasjon med metformin eller pioglitazon), forstoppelse (vanlig ved kombinasjon med sulfonylurea og metformin), perifert ødem (vanlig ved kombinasjon med pioglitazon eller ved kombinasjon med pioglitazon og metformin), somnolens og diaré (mindre vanlig ved kombinasjon med metformin) og munntørrhet (mindre vanlig ved kombinasjon med insulin (med eller uten metformin)).

Pediatrisk populasjon
Bivirkningsprofilen i kliniske studier med sitagliptin gitt til pediatriske pasienter i alderen 10 til 17 år med type 2-diabetes var sammenlignbar med den som ble observert hos voksne.

TECOS kardiovaskulær sikkerhetsstudie
«Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin» (TECOS) inkluderte 7332 pasienter som ble behandlet med sitagliptin 100 mg daglig (eller 50 mg daglig dersom eGFR ved baseline var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m^2) og 7339 pasienter som ble behandlet med placebo i en «intention-to-treat»-populasjon. Begge behandlinger ble gitt i tillegg til standardbehandling, med mål å oppnå regionale standarder for HbA_{1C} og kardiovaskulære risikofaktorer. Samlet forekomst av alvorlige bivirkninger hos pasienter som fikk sitagliptin var tilsvarende som hos pasienter som fikk placebo.

I «intention-to-treat»-populasjonen, blant pasienter som brukte insulin og/eller sulfonylurea ved baseline, var forekomsten av alvorlig hypoglykemi 2,7 % hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin og 2,5 % hos pasienter som ble behandlet med placebo. Blant pasienter som ikke brukte insulin og/eller sulfonylurea ved baseline var forekomsten av alvorlig hypoglykemi 1,0 % hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin og 0,7 % hos pasienter som ble behandlet med placebo. Forekomsten av bekreftede hendelser med pankreatitt var 0,3 % hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin og 0,2 % hos pasienter som ble behandlet med placebo.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I kontrollerte kliniske forsøk med friske personer ble det gitt enkeltdoser på opptil 800 mg sitagliptin. Minimale økninger i QTc, som ikke ble ansett for å være klinisk relevant, ble observert i en studie med en dose på 800 mg sitagliptin. Det foreligger ingen erfaring med doser over 800 mg i kliniske studier. I flerdosestudier i fase I var det ingen doserelaterte kliniske bivirkninger observert med sitagliptin i doser opptil 600 mg per dag i perioder opptil 10 dager og 400 mg per dag i perioder opptil 28 dager.

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, dipeptidylpeptidase 4-hemmere,
ATC-kode: A10B H01

Virkningsmekanisme
Sitagliptin tilhører en klasse orale antihyperglykemiske midler som kalles dipeptidylpeptidase 4-hemmere (DPP-4). Bedringen i den glykemiske kontrollen som er sett med dette legemidlet, kan være mediert ved økning av nivåene av aktive inkretinhormoner. Inkretinhormoner, inkludert glukagon-likt peptid-1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotropisk peptid (GIP), frigjøres av tarmene i løpet av dagen og nivåene stiger som respons på et måltid. Inkretinene er en del av et endogent system som er involvert i den fysiologiske reguleringen av glukosehomeostase. Når blodglukosekonsentrasjonen er normal eller forhøyet, øker GLP-1 og GIP syntesen og frigjøringen av insulin fra betaceller i bukspyttkjertelen via intracellulære signalbaner som involverer syklisk AMP. Det er vist at behandling

9 med GLP-1- eller DPP-4-hemmere i dyremodeller av type 2-diabetes bedrer betacellenes respons på glukose og stimulerer insulinfrigjøringen og biosyntesen av insulin. Med høyere insulinnivåer øker glukoseopptaket i vev. I tillegg senker GLP-1 glukagonsekresjonen fra alfaceller i bukspyttkjertelen. Redusert glukagonkonsentrasjon og høyere insulinnivå fører til redusert glukoseproduksjon i leveren, noe som fører til en reduksjon i blodglukosenivået. Effekten av GLP-1 og GIP er glukoseavhengig slik at når blodglukosekonsentrasjonen er lav, ses ingen stimulering av insulinfrigjøring eller suppresjon av glukagonsekresjon via GLP-1. For både GLP-1 og GIP forsterkes stimuleringen av insulinfrigjøringen når glukose øker over normal konsentrasjon. Videre svekker ikke GLP-1 den normale glukagonresponsen på hypoglykemi. Aktiviteten til GLP-1 og GIP begrenses av DPP-4-enzymet, som raskt hydrolyserer inkretinene til å produsere inaktive produkter. Sitagliptin hindrer hydrolysering av inkretinhormoner via DPP-4, og øker dermed plasmakonsentrasjonene av de aktive formene av GLP-1 og GIP. Ved å øke nivået av aktive inkretiner, øker sitagliptin insulinfrigjøringen og reduserer glukagonnivåer på en glukoseavhengig måte. Hos pasienter med type 2-diabetes med hyperglykemi fører disse endringene i insulin- og glukagonnivåer til lavere hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) og lavere fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner. Den glukoseavhengige mekanismen for sitagliptin er forskjellig fra mekanismen til sulfonylurea som øker insulinutskillelsen selv om glukosenivået er lavt og kan føre til hypoglykemi hos pasienter med type 2-diabetes og hos friske personer. Sitagliptin er en potent og svært selektiv hemmer av enzymet DPP-4 og hemmer ikke de nært relaterte enzymene DPP-8 og DPP-9 ved terapeutiske konsentrasjoner.

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

Klinisk effekt og sikkerhet
Generelt forbedret sitagliptin den glykemiske kontrollen hos voksne pasienter med type 2-diabetes når det ble gitt som monoterapi eller i kombinasjonsbehandling (se tabell 2).

Det er utført to studier for å evaluere effekten og sikkerheten av sitagliptin som monoterapi. Behandling med sitagliptin 100 mg én gang daglig som monoterapi ga en signifikant bedring i HbA_{1c}, fastende plasmaglukose (FPG) og 2-timers postprandial glukose (2-timers PPG) sammenlignet med placebo i to studier, en med 18 og en med 24 ukers varighet. Forbedring av surrogatmarkører for betacellefunksjon, inkludert HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), proinsulin/insulinratio og målinger av betacellerespons fra den hyppig samplede måltidtoleransetesten ble sett. Insidensen av hypoglykemi som ble observert hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin, var lik den i placebogruppen. Ikke i noen av studiene økte kroppsvekten fra baseline hos pasienter som fikk sitagliptin, sammenlignet med en liten reduksjon hos pasienter som fikk placebo.

Sitagliptin 100 mg én gang daglig førte til signifikant forbedring av glykemiske parametere sammenlignet med placebo i to 24-ukers studier med sitagliptin som tilleggsbehandling, en i kombinasjon med metformin og en i kombinasjon med pioglitazon. Endring fra baseline i kroppsvekt var lik for pasienter behandlet med sitagliptin i forhold til placebo. I disse studiene ble det rapportert om lik forekomst av hypoglykemi hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin eller placebo.

En 24-ukers placebokontrollert studie ble utformet for å evaluere effekten og sikkerheten av sitagliptin (100 mg én gang daglig) sammen med glimepirid alene eller glimepirid i kombinasjon med metformin. Sitagliptin i tillegg til enten glimepirid alene eller til glimepirid og metformin førte til signifikant forbedring i glykemiske parametre. Pasienter behandlet med sitagliptin hadde beskjeden økning i kroppsvekt sammenlignet med dem som fikk placebo.

En 26-ukers placebokontrollert studie ble utformet for å evaluere effekten og sikkerheten av sitagliptin (100 mg én gang daglig) i tillegg til kombinasjonen pioglitazon og metformin. Sitagliptin i tillegg til pioglitazon og metformin førte til signifikant forbedring i glykemiske parametre. Endring fra baseline i kroppsvekt var lik hos pasienter behandlet med sitagliptin sammenlignet med placebo. Insidensen av hypoglykemi var også lik hos pasienter behandlet med sitagliptin og placebo.

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

I en 24-ukers placebokontrollert studie med faktoriell design, førte sitagliptin 50 mg to ganger daglig i kombinasjon med metformin (500 mg eller 1000 mg to ganger daglig) til signifikant forbedring av glykemiske parametere sammenlignet med monoterapi. Reduksjon i kroppsvekt med kombinasjonen sitagliptin og metformin var lik som sett for metformin alene eller placebo. Det var ingen endring fra utgangspunktet hos pasienter som tok sitagliptin alene. Forekomsten av hypoglykemi var lik på tvers av behandlingsgruppene.

Tabell 2. HbA_{1c} resultater fra placebokontrollerte monoterapi og kombinasjonsterapistudier*

Studie	Gjennomsnitt baseline HbA_{1c} (%)	Gjennomsnittsendring fra baseline HbA_{1c} (%)†	Placebokorrigert gjennomsnittsendring fra baseline HbA_{1c} (%)†(95 % KI)
Monoterapistudier			
Sitagliptin 100 mg én gang daglig§ (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6‡ (-0,8, -0,4)
Sitagliptin 100 mg én gang daglig‖ (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8‡ (-1,0, -0,6)
Kombinasjonsterapistudier			
Sitagliptin 100 mg én gang daglig i tillegg til pågående metformin-behandling‖ (N=453)	8,0	-0,7	-0,7‡ (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg én gang daglig i tillegg til pågående pioglitazon-behandling‖ (N=163)	8,1	-0,9	-0,7‡ (-0,9, -0,5)
Sitagliptin 100 mg én gang daglig i tillegg til pågående glimepirid-behandling‖ (N=102)	8,4	-0,3	-0,6‡ (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg g én gang daglig i tillegg til pågående glimepirid- + metforminbehandling‖ (N=115)	8,3	-0,6	-0,9‡ (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg én gang daglig i tillegg til pågående pioglitazon- + metformin-behandling# (N=152)	8,8	-1,2	-0,7‡ (-1,0, -0,5)
Startbehandling (to ganger daglig)‖: Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6‡ (-1,8, -1,3)
Startbehandling (to ganger daglig)‖: Sitagliptin 50 mg	8,8	-1,9	-2,1‡ (-2,3, -1,8)

+ metformin 1,000 mg (N=178)			
Sitagliptin 100 mg g én gang daglig i tillegg til pågående behandling med insulin (+/- metformin)[‖] (N=305)	8,7	-0,6	-0,6[‡,¶] (-0,7, -0,4)

* Alle pasientene behandlet i populasjonen («intention-to-treat»-analyse).
† Minste kvadrat gjennomsnitt justert for tidligere antihyperglykemisk behandlingsstatus og baselineverdier.
‡ p<0.001 sammenlignet med placebo eller placebo + kombinasjonsbehandling.
§ HbA_{1c} (%) i uke 18.
‖ HbA_{1c} (%) i uke 24.
HbA_{1c} (%) i uke 26.
¶ Minste kvadrat gjennomsnitt justert for metforminbruk ved visitt 1 (ja/nei), insulinbruk ved visitt 1 (ferdigblandet versus ikke-ferdigblandet [middels eller langtidsvirkende]) og baselineverdier. Ved stratumbehandling (bruk av metformin og insulin) var det ikke signifikante interaksjoner (p>0,10).

En 24-ukers aktivkontrollert (metformin) studie ble utformet for å evaluere effekt og sikkerhet av sitagliptin 100 mg én gang daglig (N=528) sammenlignet med metformin (N=522) hos pasienter med inadekvat glykemisk kontroll på diett og i fysisk aktivitet, og som ikke var på antihyperglykemisk behandling (ikke behandlet de siste 4 månedene). Gjennomsnittsdosen av metformin var ca. 1900 mg per dag. Reduksjonen i HbA_{1c} for gjennomsnitts baselineverdier på 7,2 % var – 0,43 % for sitagliptin og – 0,57 % for metformin (per protokoll analyse). Den samlede forekomsten av gastrointestinale bivirkninger antatt som legemiddelrelaterte hos pasienter behandlet med sitagliptin var 2,7 % sammenlignet med 12,6 % hos pasienter behandlet med metformin. Forekomsten av hypoglykemi var ikke signifikant forskjellig mellom behandlingsgruppene (sitagliptin, 1,3 %; metformin, 1,9 %). Kroppsvekten minket fra baseline i begge gruppene (sitagliptin, -0,6 kg; metformin -1,9 kg).

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

En 24-ukers placebokontrollert studie med 660 pasienter ble designet for å vurdere insulinsparende effekt og sikkerhet av sitagliptin (100 mg en gang daglig) gitt i tillegg til insulin glargin, med eller uten metformin (minst 1500 mg), i løpet av intensivering av insulinbehandling. HbA_{1c} ved baseline var 8,74 % og insulindose ved baseline var 37 IU/dag. Pasientene ble instruert til å titrere dosen med insulin glargin basert på fastende glukoseverdier målt ved fingerstikk. I uke 24 var økningen i daglig insulindose 19 IU/dag hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin og 24 IU/dag hos pasienter som ble behandlet med placebo. Reduksjonen i HbA_{1c} hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin og insulin (med eller uten metformin) var -1,31 % sammenliknet med -0,87 % hos pasienter som ble behandlet med placebo og insulin (med eller uten metformin), en forskjell på -0,45 % [95 % KI: -0,60; -0,29]. Forekomsten av hypoglykemi var 25,2 % hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin og insulin (med eller uten metformin) og 36,8 % hos pasienter som ble behandlet med placebo og insulin (med eller uten metformin). Forskjellen skyldtes hovedsakelig at en høyere prosentandel av pasienter i placebogruppen opplevde 3 eller flere episoder med hypoglykemi (9,4 vs. 19,1 %). Det var ingen forskjell i forekomsten av alvorlig hypoglykemi.

En studie som sammenlignet sitagliptin 25 mg eller 50 mg én gang daglig med glipizid 2,5 til 20 mg/dag ble utført hos pasienter med moderat til alvorlig redusert nyrefunksjon. I denne studien deltok 423 pasienter med kronisk redusert nyrefunksjon (estimert GFR [eGFR] < 50 ml/min). Etter 54 uker

var gjennomsnittsreduksjon fra baseline i HbA_{1c} -0,76 % med sitagliptin og -0,64 % med glipizid (per-protokoll analyser). I denne studien var effekten og sikkerhetsprofilen av sitagliptin 25 eller 50 mg én gang daglig generelt lik observasjoner i andre monoterapistudier hos pasienter med normal nyrefunksjon. Insidensen av hypoglykemi i sitagliptingruppen (6,2 %) var signifikant lavere enn i glipizidgruppen (17,0 %). Det var også en signifikant forskjell mellom gruppene vedrørende endring fra baseline kroppsvekt (sitagliptin -0,6 kg; glipizid +1,2 kg).

I en annen studie som sammenlignet sitagliptin 25 mg én gang daglig med glipizid 2,5 til 20 mg/dag ble utført hos 129 pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) som fikk dialyse. Etter 54 uker var gjennomsnitts reduksjon fra baseline i HbA_{1c} -0,72 % med sitagliptin og -0,87 % med glipizid. I denne studien var effekten og sikkerhetsprofilen av sitagliptin 25 mg én gang daglig generelt lik observasjoner i andre monoterapistudier hos pasienter med normal nyrefunksjon. Insidensen av hypoglykemi var ikke signifikant forskjellig mellom behandlingsgruppene (sitagliptin 6,3 %; glipizid 10,8 %).

I en annen studie som involverte 91 pasienter med type 2-diabetes og kronisk redusert nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min/1,73 m^2) var sikkerheten og tolerabiliteten ved behandling med sitagliptin 25 eller 50 mg en gang daglig generelt lik placebo. I tillegg var gjennomsnittsreduksjonen i HbA_{1c} (sitagliptin -0,59 %; placebo -0,18 %) og FPG (sitagliptin -25,5 mg/dl; placebo -3,0 mg/dl) etter 12 uker generelt lik det som ble observert i andre monoterapistudier hos pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

TECOS var en randomisert studie med 14 671 pasienter i en «intention–to-treat»-populasjon med $HbA_{1C} \geq 6,5$ til 8,0 % med etablert kardiovaskulær sykdom. Pasientene fikk sitagliptin (7332) 100 mg daglig (eller 50 mg daglig dersom eGFR ved baseline var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m^2) eller placebo (7339) i tillegg til regional standardbehandling for HbA_{1C} og kardiovaskulære risikofaktorer. Pasienter med eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 ble ikke inkludert i studien. Studiepopulasjonen besto av 2004 pasienter ≥ 75 år og 3324 pasienter med redusert nyrefunksjon (eGFR < 60ml/min/1,73 m^2).

I løpet av studien var den totale estimerte gjennomsnittlige forskjellen (standardavvik) i HbA_{1C} mellom sitagliptin- og placebogruppene 0,29 % (0,01), 95 % KI (-0,32; -0,27), p < 0,001.
Det primære kardiovaskulære endepunktet var en samling av først forekommende av kardiovaskulære død, ikke-fatalt myokardinfarkt, ikke-fatalt slag eller sykehusinnleggelse for ustabil angina. Sekundære kardiovaskulære endepunkter besto av først forekommende av kardiovaskulære død, ikke-fatalt myokardinfarkt eller ikke-fatalt slag, først forekommende av de individuelle komponentene av det primært sammensatte endepunktet, mortalitet av enhver årsak og sykehusinnleggelse for kongestiv hjertesvikt.

Risiko for store kardiovaskulære hendelser eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt var ikke økt etter oppfølging i median 3 år med bruk av sitagliptin i tillegg til standardbehandling, sammenliknet med standardbehandling uten sitagliptin hos pasienter med type 2-diabetes (tabell 3).

Tabell 3. Hyppighet av sammensatte kardiovaskulære utfall og sekundære hovedutfall

	Sitagliptin 100 mg		Placebo			
	N (%)	Forekomst per 100 pasientår*	N (%)	Forekomst per 100 pasientår*	Hasard ratio (95% KI)	p-verdi†
Analyse i «Intention-to-Treat»-populasjonen						
Antall pasienter	**7332**		**7339**			
Primært sammensatt endepunkt (Kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt, ikke-fatalt slag eller sykehusinnleggelse for ustabil angina)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Sekundært sammensatt endepunkt (Kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt eller ikke-fatalt slag)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Sekundært utfall						
Kardiovaskulær død	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Alle myokardinfarkt (fatale og ikke-fatale)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Alle slag (fatale og ikke-fatale)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Sykehusinnleggelse for ustabil angina	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Død uavhengig av årsak	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Sykehusinnleggelse for hjertesvikt ‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

***** Forekomst per 100 pasientår er beregnet som 100 × (totalt antall pasienter med ≥ 1 hendelse i løpet av en egnet eksponeringsperiode per totalt antall patientår med oppfølging).
†Basert på en Cox-modell stratifisert på region. For sammensatte endepunkter tilsvarer p-verdiene en test av non-inferiority som søker å vise at hasard ratio er mindre enn 1,3. For alle andre endepunkter tilsvarer p-verdiene en test av forskjellene i hasard rater.
‡Analysen av sykehusinnleggelser for hjertesvikt ble ved baseline justert for tidligere hjertesvikt.

Pediatrisk populasjon
En dobbeltblind studie over 54 uker ble gjennomført for å vurdere effekt og sikkerhet av sitagliptin 100 mg en gang daglig hos pediatriske pasienter (10 til 17 år gamle) med type 2-diabetes. Pasientene hadde vært uten antihyperglykemisk behandling i minst 12 uker (med HbA_{1c} 6,5 % til 10 %) eller hadde fått stabil dose med insulin i minst 12 uker (med HbA_{1c} 7 % til 10 %). Pasientene var randomisert til sitagliptin 100 mg en gang daglig eller placebo i 20 uker.

Gjennomsnittlig HbA_{1c} ved baseline var 7,5 %. Behandling med sitagliptin 100 mg ga ingen signifikant bedring i HbA_{1c} ved uke 20. Reduksjon i HbA_{1c} hos pasienter behandlet med sitagliptin (N=95) var 0,0 % sammenlignet med 0,2 % hos pasienter behandlet med placebo (N=95), en forskjell på -0,2 % (95 % KI: -0,7; 0,3). Se pkt. 4.2.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

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

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

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

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

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

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

Eliminasjonen av sitagliptin skjer primært via renal utskillelse og involverer aktiv tubulær sekresjon. Sitagliptin er et substrat for hOAT-3 (human organic anion transporter-3), som kan være involvert i den renale eliminasjonen av sitagliptin. Den kliniske relevansen av hOAT-3 i sitagliptintransport er ikke fastslått. Sitagliptin er også et substrat av p-glykoprotein, som også kan være involvert i mediering av den renale eliminasjonen av sitagliptin. Ciklosporin, en p-glykoproteinhemmer, reduserte imidlertid ikke den renale clearance av sitagliptin. Sitagliptin er ikke et substrat for OCT2 eller OAT1 eller PEPT1/2 transportører. *In vitro* hemmer ikke sitagliptin OAT3 (IC50=160 mikroM) eller p-glykoprotein (opp til 250 mikroM) mediert transport ved terapeutisk relevante plasmakonsentrasjoner. I en klinisk studie hadde sitagliptin en liten effekt på plasmakonsentrasjonen av digoksin som indikerer at sitagliptin kan være en mild hemmer av p-glykoprotein.

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

Redusert nyrefunksjon
En åpen enkeltdosestudie ble utført for å evaluere farmakokinetikken til en redusert dose av sitagliptin (50 mg) hos pasienter med varierende grad av kronisk redusert nyrefunksjon sammenlignet med normale, friske kontrollpersoner. Studien inkluderte pasienter med lett, moderat og alvorlig redusert nyrefunksjon, og pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) på hemodialyse. I tillegg ble effektene av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til sitagliptin vurdert hos pasienter med type 2-diabetes og lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (inkludert ESRD) ved bruk av populasjonsfarmakokinetiske analyser.

Sammenlignet med normale, friske kontrollpersoner økte AUC i plasma for sitagliptin henholdsvis ca. 1,2 ganger og 1,6 ganger hos pasienter med lett redusert nyrefunksjon (GFR ≥ 60 til < 90 ml/min) og hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR ≥ 45 til < 60 ml/min). Da økninger i denne størrelsesorden ikke er av klinisk betydning, er det ikke nødvendig med dosejustering hos disse pasientene.

AUC i plasma for sitagliptin økte ca. 2 ganger hos pasienter med moderat redusert nyrefunksjon (GFR ≥ 30 til < 45 ml/min), og ca. 4 ganger hos pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min), inkludert pasienter med ESRD på hemodialyse. Sitagliptin ble i liten grad fjernet med hemodialyse (13,5 % i løpet av en hemodialysebehandlingen på 3 til 4 timer som startet 4 timer etter inntak av dosen). For å oppnå plasmakonsentrasjon av sitagliptin lik den hos pasienter med normal nyrefunksjon er lavere dose anbefalt hos pasienter med GFR < 45 ml/min (se pkt. 4.2).

Redusert leverfunksjon
Ingen dosejustering av Sitagliptin Zentiva ApS er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat redusert leverfunksjon (Child-Pugh-score ≤ 9). Det foreligger ingen klinisk erfaring med pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon (Child-Pugh-score > 9), men siden sitagliptin primært utskilles via nyrene, forventes det ikke at alvorlig redusert leverfunksjon vil påvirke sitagliptins farmakokinetikk.

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

Pediatrisk populasjon
Farmakokinetikken til sitagliptin (enkeltdose på 50 mg, 100 mg eller 200 mg) ble undersøkt hos pediatriske pasienter (10 til 17 år gamle) med type 2-diabetes. I denne populasjonen var dosejustert AUC i plasma for sitagliptin cirka 18 % lavere sammenlignet med en dose på 100 mg hos voksne pasienter med type 2-diabetes. Basert på det flate farmakokinetikk/farmakodynamikk-forholdet mellom dosene 50 mg og 100 mg, er ikke denne forskjellen vurdert å være av klinisk betydning sammenlignet med voksne pasienter. Det er ikke gjort studier med sitagliptin hos pediatriske pasienter i alderen < 10 år.

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

I en studie av pre-/postnatal utvikling hos rotter hadde sitagliptin ingen bivirkninger.

Studier av reproduksjonstoksisitet viste en svak behandlingsrelatert økt insidens av føtale ribbensmalformasjoner (manglende, hypoplastiske og bølgeformede ribben) i avkom av rotter ved systemiske eksponeringsnivåer som var over 29 ganger høyere enn eksponeringsnivåene for mennesker. Maternal toksisitet ble sett hos kaniner ved eksponeringsnivåer som var over 29 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker. På grunn av de høye sikkerhetsmarginene tyder ikke disse funnene på en relevant risiko for reproduksjonen hos mennesker. Sitagliptin utskilles i betydelige mengder i morsmelken hos rotter (melk/plasma-forhold: 4:1).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:
Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)
Kalsiumhydrogenfosfat
Krysskarmellosenatrium
Kolloidal vannfri silika
Natriumstearylfumarat (E485)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering:
Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioksid (E171)
Makrogol
Talkum (E553b)
Jernoksid, gult (E172)
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

PVC/PVDC/aluminium blister:
Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

PVC/PE/PVDC/aluminium blister:

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC-Alu blisterpakninger.
PVC/PE/PVDC-Alu blisterpakninger.

Pakninger på 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-14619
22-14620
22-14621

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. juni 2024

10. OPPDATERINGSDATO

10.10.2024