

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sitagliptin Teva 25 mg filmdragerade tabletter
Sitagliptin Teva 50 mg filmdragerade tabletter
Sitagliptin Teva 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sitagliptin Teva 25 mg:
Varje tablett innehåller sitagliptinmalat motsvarande 25 mg sitagliptin.

Sitagliptin Teva 50 mg:
Varje tablett innehåller sitagliptinmalat motsvarande 50 mg sitagliptin.

Sitagliptin Teva 100 mg:
Varje tablett innehåller sitagliptinmalat motsvarande 100 mg sitagliptin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Sitagliptin Teva 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 Teva 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 Teva 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 Teva 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 (t.ex. tiazolidindion) i de fall där en PPAR γ -agonist är lämplig och kost och motion tillsammans med en PPAR γ -agonist i monoterapi inte ger tillfredsställande glykemisk kontroll.

som trippel kombinationsterapi med

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

Sitagliptin Teva 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 administreringssätt

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 Teva.

När Sitagliptin Teva 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 Teva 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. Behandling 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 iakttas (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.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Sitagliptin Teva 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 buksmärtor. 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 iakttas 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 CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-substrat och organiska katjontransportörer (OCT). Sitagliptin kan vara en svag p-glykoprotein-hämmare *in vivo*.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling med sitagliptin hos gravida kvinnor saknas. Djurstudier har visat 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
Centrala och perifera nervsystemet	
huvudvärk	Vanliga
yrsel	Mindre vanliga

Biverkning	Biverkningsfrekvens
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), sömnhighet och diarré (mindre vanliga, med metformin) och muntorrhet (mindre vanliga, med insulin (med eller utan metformin)).

Pediatrik population

I kliniska studier med sitagliptin hos pediatrika patienter, mellan 10 och 17 år med typ 2-diabetes

mellitus, var biverkningsprofilen jämförbar med den som observerades hos vuxna.

TECOS kardiovaskulär säkerhetsstudie

Studien Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) inkluderade 7 332 patienter behandlade med sitagliptin 100 mg dagligen (eller 50 mg dagligen om utgångsvärdet för eGFR var ≥ 30 och < 50 ml/min/1,73 m²) samt 7 339 patienter behandlade med placebo i intention-to-treat-populationen. Båda behandlingarna var tillagda till sedvanlig behandling för att uppnå regionala målnivåer för 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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

I kontrollerade kliniska studier med friska försökspersoner administrerades engångsdoser på upp till 800 mg sitagliptin. Minimala öknings 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, iaktta klinisk övervakning (inkluderande EKG) och att vid behov påbörja stödjande behandling.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Sitagliptin tillhör 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 insulinnivåer ökar upptaget av glukos i vävnad. GLP-1 sänker dessutom glukagonsekretionen från alfaceller i bukspottkörteln. Sänkta glukagonkoncentrationer tillsammans med högre insulinnivåer leder till minskad glukosproduktion i levern, vilket resulterar i minskade blodglukosnivåer. Effekten av GLP-1 och GIP är glukosberoende, 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 försämras inte av GLP-1. Aktiviteten av GLP-1 och GIP begränsas av enzymet DPP-4, vilket snabbt hydrolyserar inkretiner till inaktiva substanser. Sitagliptin förhindrar 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 ^{II} (N=229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0; -0,6)
Kombinationsbehandlingsstudier			
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående metforminbehandling ^{II} (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående pioglitazonbehandling ^{II} (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående glimepiridbehandling ^{II} (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8; -0,3)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till	8,3	-0,6	-0,9 [‡]

Studie	Genomsnittligt utgångsvärde HbA _{1c} (%)	Genomsnittlig förändring av HbA _{1c} (%) [†] jämfört med utgångsvärdet	Placebokorrigerad genomsnittlig förändring av HbA _{1c} (%) [†] (95 % KI)
pågående glimepirid + metforminbehandling ^{II} (N=115)			(-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-analys).

[†] 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 inga signifikanta interaktioner (p>0,10).

En 24-veckors studie med aktiv kontroll (metformin) var utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av sitagliptin 100 mg en gång dagligen (N=528) jämfört med metformin (N=522) hos patienter där diet och motion inte givit tillfredsställande glykemisk kontroll och vilka inte stod på antiglykemisk behandling (obehandlade under minst 4 månader). Den genomsnittliga dosen av metformin var cirka 1 900 mg dagligen. Sänkningen av HbA_{1c} från genomsnittliga utgångsvärden på 7,2 % var -0,43 % i sitagliptingruppen och -0,57 % i metformingruppen (per protokoll-analys). Den totala 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 effektmärk 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 insulindos 37 IE/dag. Patienterna instruerades att titrera sin dos av insulin glargin baserat på kapillärt fasteglukosvärde. Vid vecka 24 var ökningen av den dagliga insulindosen 19 IE/dag hos patienter som behandlades med sitagliptin och 24 IE/dag hos patienter som behandlades med placebo. Minskningen av HbA_{1c} hos patienter som behandlades med sitagliptin och insulin (med eller utan metformin) var -1,31 % jämfört med -0,87 % hos patienter som behandlades med placebo och insulin (med eller utan metformin), en skillnad på -0,45 % [95 % KI: -0,60, -0,29]. 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 -25,5 mg/dl, placebo -3,0 mg/dl) 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 medelvärde (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 kronisk hjärtsvikt.

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

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

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Riskkvot (95 % KI)	p- värde [†]
	N (%)	Incidens per 100 patientår*	N (%)	Incidens per 100 patientår*		
Analys av intention-to-treat-populationen						
Antal patienter	7 332		7 339		0,98 (0,89– 1,08)	<0,001
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		
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 (fatala och icke-fatala)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81– 1,11)	0,487
Samtliga stroke (fatala och icke-fatala)	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.

Pediatrisk population

En 54-veckors, dubbelblind studie genomfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av sitagliptin 100 mg en gång dagligen hos pediatriska 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 Teva 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} minskade 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 [C₁₄]-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 [C₁₄]-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 ökning av denna storlek inte är kliniskt relevanta, behövs inte dosjustering hos dessa patienter.

Plasma-AUC för sitagliptin ökade ca 2-faldigt hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR ≥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 Teva 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 toxiskt effekt vid exponering som var 19 gånger högre än den humana nivån. Framtandsabnormaliteter observerades hos råttor vid exponeringsnivåer som var 67 gånger den kliniska exponeringen; exponeringsnivån där ingen effekt sågs för denna abnormalitet är 58 gånger enligt en 14-veckorsstudie på råttor. Dessa fynds betydelse för människa är inte känd. Övergående behandlingsrelaterade fynd, 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,
ogenomskinlig 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.
HDPE-burk med barnskyddande PP-lock och en torkmedelspåse (silica gel), innehållande 100 eller
250 tabletter. Burk med 250 tabletter är endast för sjukhusbruk och dosdispensering.

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

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: MTnr 52828
50 mg: MTnr 52829
100 mg: MTnr 52830

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-08-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-02-06