

1. IME ZDRAVILA

Januvia 25 mg filmsko obložene tablete
Januvia 50 mg filmsko obložene tablete
Januvia 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Januvia 25 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 25 mg sitagliptina v obliki sitagliptinijevega fosfata monohidrata.

Januvia 50 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 50 mg sitagliptina v obliki sitagliptinijevega fosfata monohidrata.

Januvia 100 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 100 mg sitagliptina v obliki sitagliptinijevega fosfata monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Januvia 25 mg filmsko obložene tablete

okrogla, rožnata filmsko obložena tableta z oznako "221" na eni strani

Januvia 50 mg filmsko obložene tablete

okrogla, svetlo sivorjava filmsko obložena tableta z oznako "112" na eni strani

Januvia 100 mg filmsko obložene tablete

okrogla, sivorjava filmsko obložena tableta z oznako "277" na eni strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je zdravilo Januvia indicirano za izboljšanje urejenosti glikemije:

kot samostojno zdravljenje

- pri bolnikih, pri katerih urejenost glikemije samo z dieto in s telesno aktivnostjo ni zadostna, zdravljenje z metforminom pa zaradi kontraindikacij ali intolerance ni primerno.

kot kombinacija dveh peroralnih zdravil, in sicer v kombinaciji

- z metforminom, če urejenost glikemije z dieto in s telesno aktivnostjo ter z zdravljenjem z metforminom samim ni zadostna.
- s sulfonilsečnino, če urejenost glikemije z dieto in s telesno aktivnostjo ter z zdravljenjem z največjim toleriranim odmerkom sulfonilsečnine same ni zadostna, zdravljenje z metforminom pa zaradi kontraindikacij ali intolerance ni primerno.
- z agonistom receptorja gama, aktiviranega s peroksisomskim proliferatorjem (PPAR γ - *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) (tj. tiazolidindionom), če je njegova uporaba primerna in če urejenost glikemije z dieto in s telesno aktivnostjo ter z zdravljenjem samo z agonistom PPAR γ ni zadostna.

kot kombinacija treh peroralnih zdravil, in sicer v kombinaciji

- s sulfonilsečnino in z metforminom, če urejenost glikemije z dieto in s telesno aktivnostjo ter z dvojnimi zdravljenjem s tema zdraviloma ni zadostna.
- z agonistom PPAR γ in z metforminom, če je uporaba agonista PPAR γ primerna in če urejenost glikemije z dieto in s telesno aktivnostjo ter z dvojnimi zdravljenjem s tema zdraviloma ni zadostna.

Zdravilo Januvia je indicirano tudi kot dodatno zdravljenje k insulinu (z metforminom ali brez), če z dieto in s telesno aktivnostjo ter stabilnim odmerkom insulina urejenost glikemije ni zadostna.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek zdravila Januvia je 100 mg enkrat na dan. Pri uporabi zdravila Januvia v kombinaciji z metforminom in/ali agonistom PPAR γ je treba odmerek metformina in/ali agonista PPAR γ ohraniti in zdravilo Januvia uporabljati sočasno.

Pri uporabi zdravila Januvia v kombinaciji s sulfonilsečnino ali z insulinom lahko po potrebi zmanjšate odmerek sulfonilsečnine ali insulina, da se tako zmanjša tveganje za pojav hipoglikemije (glejte poglavje 4.4).

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Januvia, ga mora vzeti takoj, ko se spomni. V istem dnevu ne sme vzeti dvojnega odmerka.

Posebne populacije

Ledvična okvara

Pri presoji glede uporabe sitagliptina v kombinaciji z drugim antidiabetikom je treba preveriti pogoje za uporabo tega zdravila pri bolnikih z ledvično okvaro.

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (kreatininski očistek [CrCl] \geq 50 ml/min) odmerka zdravila Januvia ni treba prilagoditi.

Za bolnike z zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek ≥ 30 do < 50 ml/min) je odmerek zdravila Januvia 50 mg enkrat na dan.

Za bolnike s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) in bolnike s končno ledvično odpovedjo (ESRD – *end-stage renal disease*), ki potrebujejo hemodializo ali peritonealno dializo, je odmerek zdravila Januvia 25 mg enkrat na dan. Zdravilo Januvia se lahko zaužije ne glede na čas dialize.

Ker prilagoditev odmerka temelji na ledvični funkciji, pred začetkom zdravljenja z zdravilom Januvia in periodično tekom zdravljenja priporočamo oceno ledvične funkcije.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro uporaba zdravila Januvia ni raziskana.

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna. Za bolnike, stare ≥ 75 let, je malo podatkov o varnosti. Pri teh bolnikih je potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila Januvia pri otrocih, mlajših od 18 let, ne priporočamo.

Način uporabe

Zdravilo Januvia lahko bolnik jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Januvia se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Pankreatitis

V obdobju trženja zdravila so spontano poročali o akutnem pankreatitisu. Bolnike je treba seznaniti z značilnim simptomom akutnega pankreatitisa, to je z dolgotrajno hudo bolečino v trebuhu. Opazili so, da je po prenehanju jemanja sitagliptina pankreatitis izginil (z ali brez podpornega zdravljenja), v zelo redkih primerih pa so poročali o nekrotizirajočem ali hemoragičnem pankreatitisu in/ali smrti. Ob sumu na pankreatitis je treba prenehati z jemanjem zdravila Januvia in drugih zdravil, ki bi lahko povzročila pankreatitis.

Hipoglikemija pri zdravljenju v kombinaciji z ostalimi antihiperглиkemiki

V kliničnih preskušanjih zdravila Januvia kot samostojnega zdravila in v kombinaciji z drugimi zdravili za katere ni znano, da povzročijo hipoglikemijo (tj. metforminom in/ali agonistom PPAR γ), so pri bolnikih, ki so jemali sitagliptin, poročali o podobnih deležih hipoglikemije kot pri bolnikih, ki so jemali placebo. Če so bolniki, ki so se že zdravili s sulfonilsečnino ali z insulinom, začeli jemati še sitagliptin, je bila pojavnost hipoglikemije večja od pojavnosti pri

placebu (glejte poglavje 4.8). Zato za zmanjšanje tveganja za pojav hipoglikemije lahko po potrebi zmanjšate odmerek sulfonilsečnine ali insulina (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Zdravilo Januvia se izloča preko ledvic. Za doseg podobnih plazemskih koncentracij zdravila Januvia, kot so pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo, pri bolnikih z zmerno in hudo ledvično okvaro ter končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo hemodializo ali peritonealno dializo, priporočamo manjše odmerke zdravila (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri presoji glede uporabe sitagliptina v kombinaciji z drugim antidiabetikom je treba preveriti pogoje za uporabo tega zdravila pri bolnikih z ledvično okvaro.

Preobčutljivostne reakcije

V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Januvia. Te reakcije vključujejo anafilaksijo, angioedem in eksfoliativna stanja na koži, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom. Te reakcije so nastopile v prvih 3 mesecih po pričetku zdravljenja z zdravilom Januvia, v nekaterih primerih pa že po prvem odmerku. Če obstaja sum na preobčutljivostno reakcijo, prenehajte zdravljenje z zdravilom Januvia in ocenite tudi ostale možne vzroke za nastali zaplet ter začnite zdraviti sladkorno bolezen z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na sitagliptin

Spodaj opisani klinični podatki kažejo, da je tveganje za klinično pomembne interakcije pri sočasni uporabi drugih zdravil majhno.

Metformin: Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se pri sočasni uporabi večkratnih odmerkov metformina 1.000 mg dvakrat na dan in sitagliptina 50 mg dvakrat na dan farmakokinetika sitagliptina ni pomembneje spremenila.

Ciklosporin: Izvedena je bila študija, ki je ovrednotila učinek ciklosporina, močnega zaviralca p-glikoproteina, na farmakokinetiko sitagliptina. Pri sočasni uporabi sitagliptina v obliki enkratnega 100 mg peroralnega odmerka in ciklosporina v obliki enkratnega 600 mg peroralnega odmerka sta se vrednosti AUC in C_{max} sitagliptina povečali, in sicer AUC za približno 29 %, C_{max} pa za približno 68 %. Te spremembe farmakokinetike sitagliptina niso smatrali za klinično pomembne. Ledvični očistek sitagliptina se ni pomembno spremenil. Zato ni pričakovati pomembnih interakcij z drugimi zaviralci p-glikoproteina.

Študije *in vitro* so pokazale, da je primarni encim, odgovoren za omejeno presnovo sitagliptina, CYP3A4, pri presnovi pa sodeluje tudi CYP2C8. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ima presnova, vključno s presnovo preko CYP3A4, le majhno vlogo pri očistku sitagliptina. Presnova ima lahko pomembnejšo vlogo pri izločanju sitagliptina pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo. Zato je mogoče, da pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo močni zaviralci encima CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromicin) spremenijo farmakokinetiko sitagliptina. Učinkov močnih zaviralcev CYP3A4 pri ledvični okvari v klinični študiji niso ovrednotili.

Študije transporta *in vitro* so pokazale, da je sitagliptin substrat za p-glikoprotein in organski anionski prenašalec-3 (OAT3). *In vitro* je probenecid zaviral transport sitagliptina, ki ga uravnava

OAT3, čeprav se smatra, da je tveganje za klinično pomembne interakcije majhno. Sočasne uporabe zaviralcev OAT3 *in vivo* niso ovrednotili.

Učinki sitagliptina na druga zdravila

Podatki *in vitro* kažejo, da sitagliptin ne zavira in ne inducira izoencimov CYP450. V kliničnih študijah sitagliptin ni pomembno spremenil farmakokinetike metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, varfarina ali peroralnih kontraceptivov. To je *in vivo* pokazatelj, da je nagnjenost k povzročanju interakcij s substrati encimov CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 in organskih kationskih prenašalcev (OCT) majhna.

Sitagliptin je imel majhen učinek na koncentracijo digoksina v plazmi in je *in vivo* lahko blagi zaviralec p-glikoproteina.

Digoksin: Sitagliptin je imel majhen učinek na koncentracijo digoksina v plazmi. Po 10-dnevnem odmerjanju 0,25 mg digoksina v kombinaciji z zdravilom Januvia v odmerku 100 mg dnevno se je vrednost AUC digoksina v plazmi povečala povprečno za 11 %, vrednost C_{max} pa povprečno za 18 %. Prilagoditve odmerka digoksina ne priporočamo. Vendar pa je treba pri sočasni uporabi sitagliptina in digoksina bolnike s tveganjem za toksične učinke digoksina spremljati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Januvia pri nosečnicah. Študije na živalih so pri velikih odmerkih pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zaradi pomanjkanja podatkov pri ljudeh se zdravila Januvia med nosečnostjo ne sme jemati.

Dojenje

Ni znano, ali se sitagliptin izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se sitagliptin izloča v mleko. Med dojenjem se zdravila Januvia ne sme jemati.

Plodnost

Podatki za živali ne kažejo na vpliv zdravljenja s sitagliptinom na plodnost samcev in samic. Podatkov za ljudi ni na vojo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Januvia nima nobenega znanega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa je treba pri vožnji ali upravljanju s stroji upoštevati, da so poročali o omotici in zaspanosti.

Poleg tega je treba bolnike, ki jemljejo zdravilo Januvia skupaj s sulfonilsečnino ali z insulinom, opozoriti na tveganje za pojav hipoglikemije.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Poročali so o resnih neželenih učinkih, vključno s pankreatitisom in preobčutljivostnimi reakcijami. O hipoglikemiji so poročali pri kombinaciji s sulfonilsečnino (4,7 % - 13,8 %) in z insulinom (9,6 %). V 11 obsežnih kliničnih preskušanjih, ki so trajala do 2 leti, se je z zdravilom Januvia, v odmerku 100 mg na dan, samim ali v kombinaciji z metforminom, s sulfonilsečnino (z

metforminom ali brez), z insulinom (z metforminom ali brez) ali z agonistom PPAR γ (z metforminom ali brez) zdravilo več kot 3.200 bolnikov. V meta-analizi 9 od teh preskušanj je bil delež prekinitvev zdravljenja zaradi neželenih učinkov pri odmerjanju 100 mg na dan 0,8 %, pri drugih oblikah zdravljenja pa 1,5 %.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so v nadaljevanju (preglednica 1) razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1. Pogostnost neželenih učinkov v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila

Neželeni učinek	Pogostnost neželenih učinkov glede na režim zdravljenja						
	Sitagliptin v monoterapiji	Sitagliptin z metforminom	Sitagliptin s sulfonilsečnino	Sitagliptin s sulfonilsečnino in metforminom	Sitagliptin z agonistom PPAR γ (pioglitazon)	Sitagliptin z agonistom PPAR γ (rosiglitazon) in metforminom	Sitagliptin z insulinom (+/- metformin)
Časovna točka	24. teden	24. teden	24. teden	24. teden	24. teden	18. teden	24. teden
Infekcijske in parazitske bolezni							
gripa							pogosti
okužba zgornjih dihal	pogosti [†]					pogosti [§]	
nazofaringitis	pogosti [†]						
glivična okužba kože						občasni [§]	
Bolezni imunskega sistema							
preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami ^{‡,}	neznana pogostnost						
Presnovne in prehranske motnje							
hipoglikemija	pogosti	pogosti	pogosti	zelo pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
Bolezni živčevja							
glavobol	pogosti					pogosti	pogosti
zaspanost		občasni					
omotica	občasni						
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora							
kašelj						pogosti [§]	

Neželeni učinek	Pogostnost neželenih učinkov glede na režim zdravljenja						
	Sitagliptin v monoterapiji	Sitagliptin z metforminom	Sitagliptin s sulfonilsečninom	Sitagliptin s sulfonilsečninom in metforminom	Sitagliptin z agonistom PPAR γ (pioglitazon)	Sitagliptin z agonistom PPAR γ (rosiglitazon) in metforminom	Sitagliptin z insulinom (+/- metformin)
Časovna točka	24. teden	24. teden	24. teden	24. teden	24. teden	18. teden	24. teden
intersticijska pljučna bolezen	neznana pogostnost						
Bolezni prebavil							
driska		občasni				pogosti	
suha usta							občasni
navzea		pogosti					
flatulenca		pogosti			pogosti		
zaprtje	občasni	občasni		pogosti			občasni
bolečina v zgornjem predelu trebuha		občasni					
bruhanje	neznana pogostnost [‡]	pogosti	neznana pogostnost [‡]	neznana pogostnost [‡]	neznana pogostnost [‡]	pogosti	neznana pogostnost [‡]
akutni pankreatitis ^{‡,}	neznana pogostnost						
smrtni in nesmrtni hamoragični in nekrotizirajoči pankreatitis ^{‡,}	neznana pogostnost						
Bolezni kože in podkožja							
angioedem ^{‡,}	neznana pogostnost						
izpuščaj ^{‡,}	neznana pogostnost						
urtikarija ^{‡,}	neznana pogostnost						
kožni vaskulitis ^{‡,}	neznana pogostnost						
eksfoliativna stanja na koži, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom ^{‡,}	neznana pogostnost						
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva							
osteoartritis	pogosti [†]						
bolečine v okončinah	pogosti [†]						
artralgijs [‡]	neznana pogostnost						
mialgijs [‡]	neznana pogostnost						
Bolezni sečil							

Neželeni učinek	Pogostnost neželenih učinkov glede na režim zdravljenja						
	Sitagliptin v monoterapiji	Sitagliptin z metforminom	Sitagliptin s sulfonilsečninom	Sitagliptin s sulfonilsečninom in metforminom	Sitagliptin z agonistom PPAR γ (pioglitazon)	Sitagliptin z agonistom PPAR γ (rosiglitazon) in metforminom	Sitagliptin z insulinom (+/- metformin)
Časovna točka	24. teden	24. teden	24. teden	24. teden	24. teden	18. teden	24. teden
okvara ledvične funkcije [†]	neznana pogostnost						
akutna odpoved ledvic [†]	neznana pogostnost						
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije							
periferni edem					pogosti	pogosti [§]	
Preiskave							
znižana glukoza v krvi		občasni			pogosti		

[†] Na podlagi pojavnosti ne glede na vzročno povezavo.

[‡] Neželeni učinki so bili zabeleženi v obdobju trženja zdravila.

[§] Časovna točka v 54. tednu.

^{||} Glejte poglavje 4.4.

V kliničnih študijah so opazili manjše povečanje števila levkocitov (razlika v številu levkocitov v primerjavi s placebom približno 200 celic/mikroliter; povprečno število levkocitov v izhodišču približno 6.600 celic/mikroliter), kar je bila posledica povečanja števila nevtrofilcev. To razliko so opazili v večini, vendar pa ne v vseh študijah. Ta sprememba laboratorijskih parametrov ne velja za klinično pomembno.

4.9 Preveliko odmerjanje

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih so zdrave osebe na splošno dobro prenašale enkratne odmerke do 800 mg sitagliptina. V eni študiji so pri odmerku 800 mg sitagliptina opazili minimalno podaljšanje intervala QTc, ki pa ni veljalo za klinično pomembno. Izkušenj z odmerki, večjimi od 800 mg, iz kliničnih študij ni. V študijah večkratnih odmerkov I. faze niso opazili odmerka odvisnih kliničnih neželenih učinkov sitagliptina pri odmerkih do 600 mg na dan v obdobju do 10 dni in 400 mg na dan v obdobju do 28 dni.

V primeru prevelikega odmerjanja so smiselni običajni podporni ukrepi, npr. odstranitev neabsorbiranega zdravila iz prebavil, uvedba kliničnega nadzora (vključno s spremljanjem elektrokardiograma) in po potrebi uvedba podpornega zdravljenja.

Odstranitev sitagliptina z dializo je zmerna. V kliničnih študijah se je med 3- do 4-urno hemodializo odstranilo približno 13,5 % odmerka. Če je klinično primerno, se po potrebi lahko hemodializo podaljša. Ni znano, če se sitagliptin odstrani s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, Inhibitorji dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), oznaka ATC: A10BH01

Mehanizem delovanja

Zdravilo Januvia spada v skupino peroralnih antidiabetikov, imenovanih zaviralci dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4). Izboljšanje urejenosti glikemije, ki so ga opazili pri tem zdravilu, je lahko posledica povečanja količine aktivnih inkretinov. Inkretini, med katere spadata glukagonu podobni peptid 1 (GLP-1 - *glucagon-like peptide-1*) in od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid (GIP - *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), se izločajo iz črevesja ves dan, njihova količina pa se po jedi poveča. Inkretini so del endokrinega sistema, ki sodeluje pri fiziološkem uravnavanju homeostaze glukoze. Če je koncentracija glukoze v krvi normalna ali zvišana, GLP-1 in GIP preko znotrajceličnih signalnih mehanizmov, ki vključujejo ciklični AMP, povečata sintezo in sproščanje insulina iz beta celic trebušne slinavke. Na živalskih modelih sladkorne bolezni tipa 2 je bilo dokazano, da zdravljenje z zaviralci GLP-1 ali DPP-4 izboljša odzivnost beta celic za glukozo in stimulira biosintezo ter izločanje insulina. Zaradi višje koncentracije insulina se poveča vstop glukoze v tkiva. Poleg tega GLP-1 zmanjšuje izločanje glukagona iz alfa celic trebušne slinavke. Zaradi manjše koncentracije glukagona skupaj z večjo koncentracijo insulina se zmanjša nastajanje glukoze v jetrih, kar se odraža z nižjimi vrednostmi glukoze v krvi. Učinki GLP-1 in GIP so odvisni od koncentracije glukoze, tako da pri nizkih vrednostih glukoze v krvi stimulacije sproščanja insulina in zaviranja izločanja glukagona z GLP-1 niso opazili. Oba, GLP-1 in GIP, močneje stimulirata sproščanje insulina, ko se koncentracije glukoze zvišajo nad normalne vrednosti. Poleg tega GLP-1 ne zmanjša normalnega odziva glukagona na hipoglikemijo. Aktivnost GLP-1 in GIP je omejena z encimom DPP-4, ki inkretine hitro hidrolizira do neaktivnih oblik. Sitagliptin preprečuje hidrolizo inkretinov z DPP-4 in tako povečuje plazemske koncentracije aktivnih oblik GLP-1 in GIP. S povečanjem količine aktivnih inkretinov sitagliptin povečuje izločanje insulina in zmanjšuje količino glukagona na od količine glukoze odvisen način. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 s hiperglikemijo se zaradi spremembe količine insulina in glukagona zmanjša količina hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) in zmanjša koncentracija glukoze na tešče in po obroku. Mehanizem delovanja sitagliptina, ki je odvisen od koncentracije glukoze, se razlikuje od mehanizma delovanja sulfonilsečnin, ki povečajo izločanje insulina tudi pri nizkih koncentracijah glukoze in lahko tako pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 kot pri zdravih osebah povzročijo hipoglikemijo. Sitagliptin je močan in močno selektiven zaviralec encima DPP-4 in v terapevtskih koncentracijah ne zavira zelo sorodnih encimov DPP-8 ali DPP-9.

V dvodnevni študiji pri zdravih osebah je sitagliptin sam povečal koncentracijo aktivnega GLP-1, pri čemer je tudi sam metformin v podobnem obsegu povečal koncentracijo aktivnega in celokupnega GLP-1. Sočasno jemanje sitagliptina in metformina ima aditivni učinek na koncentracijo aktivnega GLP-1. Sitagliptin je povečal koncentracijo aktivnega GIP, metformin pa ne.

Klinična učinkovitost in varnost

Na splošno je sitagliptin izboljšal urejenost glikemije, če se je uporabljal sam ali v kombinaciji z drugimi zdravili (glejte preglednico 2).

Izvedeni sta bili dve študiji, ki sta ovrednotili učinkovitost in varnost zdravila Januvia kot samostojnega zdravila. V dveh študijah, od katerih je ena trajala 18 druga pa 24 tednov, so se v

primerjavi s placebom pri samostojnem zdravljenju s sitagliptinom v odmerku 100 mg enkrat na dan pomembno izboljšale vrednosti HbA_{1c}, vrednosti glukoze v plazmi na tešče in vrednosti glukoze v plazmi 2 uri po obroku. Opazili so izboljšanje surogatnih markerjev funkcije beta celic, vključno s HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), razmerjem proinsulin/insulin in meritvami funkcije beta celic pri tolerančnem testu s hrano (s pogostim vzorčenjem). Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Januvia, je bila opažena podobna pojavnost hipoglikemije kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V nobeni od študij s sitagliptinom se telesna masa bolnikov v primerjavi z začetno vrednostjo ni povečala. Pri bolnikih, ki so prejeli placebo, se je telesna masa rahlo zmanjšala.

V dveh 24-tedenskih študijah s sitagliptinom, kot dodatnim zdravilom (v eni v kombinaciji z metforminom, v drugi v kombinaciji s pioglitazonom), so se v primerjavi s placebom pri uporabi sitagliptina v odmerku 100 mg enkrat na dan glikemični parametri pomembno izboljšali. Pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, je bila sprememba telesne mase od izhodišča podobna kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V teh študijah so pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, poročali o podobni pojavnosti hipoglikemije, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Zasnovana je bila 24-tedenska s placebom nadzorovana študija, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), če so ga dodali glimepiridu samemu ali glimepiridu v kombinaciji z metforminom. Pri dodatku sitagliptina glimepiridu samemu ali glimepiridu in metforminu so se glikemični parametri pomembno izboljšali. Bolnikom, ki so prejeli sitagliptin, se je telesna masa v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, zmeroma povečala.

Zasnovana je bila 54-tedenska s placebom nadzorovana študija, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), če so ga dodali kombinaciji rosiglitazon/metformin. Pri dodatku sitagliptina rosiglitazonu in metforminu so se glikemični parametri v primarni časovni točki 18. teden pomembno izboljšali in so ostali takšni do konca študije.

Sprememba telesne mase glede na začetno vrednost je bila podobna pri bolnikih, ki so se zdravili s sitagliptinom, in pri bolnikih, ki so prejeli placebo (1,9 oziroma 1,3 kg).

Zasnovana je bila 24-tedenska s placebom nadzorovana študija, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), če so ga dodali insulinu (vsaj 10 tednov stabilen odmerek) z ali brez metformina (vsaj 1.500 mg). Pri bolnikih, ki so prejeli dvofazni insulin, je bil povprečni dnevni odmerek 70,9 enot/dan. Pri bolnikih, ki so prejeli srednje ali dolgodelujoči insulin, je bil povprečni dnevni odmerek 44,3 enot/dan. Pri dodatku sitagliptina insulinu so se glikemični parametri pomembno izboljšali. V nobeni skupini ni bilo nobenih pomembnih razlik v telesni masi glede na začetne vrednosti.

V 24-tedenski s placebom nadzorovani faktorski študiji začetnega zdravljenja je sitagliptin v odmerku 50 mg dvakrat na dan v kombinaciji z metforminom (500 mg ali 1.000 mg dvakrat na dan) pomembno izboljšal glikemične parametre v primerjavi z zdravljenjem z vsakim zdravilom posebej. Zmanjšanje telesne mase je bilo pri uporabi kombinacije sitagliptina in metformina podobno kot pri uporabi metformina samega ali placeba. Pri bolnikih, ki so se zdravili samo s sitagliptinom, se telesna masa v primerjavi z izhodiščem ni spremenila. Pojavnost hipoglikemije je bila podobna v vseh skupinah.

Preglednica 2: Vrednosti HbA_{1c} v s placebom nadzorovanih študijah pri samostojnem in kombiniranem zdravljenju*

Študija	Srednja vrednost HbA _{1c} v izhodišču (%)	Srednja sprememba vrednosti HbA _{1c} od izhodišča (%) [†]	S placebom korigirana srednja sprememba vrednosti HbA _{1c} (%) [†] (95-odstotni IZ)
Študije samostojnega zdravljenja			
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan[§] (N = 193)	8,0	-0,5	-0,6[‡] (-0,8, -0,4)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan (N = 229)	8,0	-0,6	-0,8[‡] (-1,0, -0,6)
Študije kombiniranega zdravljenja			
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z metforminom (N = 453)	8,0	-0,7	-0,7[‡] (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju s pioglitazonom (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7[‡] (-0,9, -0,5)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z glimepiridom (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6[‡] (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z glimepiridom in metforminom (N = 115)	8,3	-0,6	-0,9[‡] (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z rosiglitazonom in metforminom (N= 170)			
18. teden	8,8	-1,0	-0,7[‡] (-0,9, -0,5)
54. teden	8,8	-1,0	-0,8[‡] (-1,0, -0,5)

Študija	Srednja vrednost HbA _{1c} v izhodišču (%)	Srednja sprememba vrednosti HbA _{1c} od izhodišča (%) [†]	S placebom korigirana srednja sprememba vrednosti HbA _{1c} (%) [†] (95-odstotni IZ)
Začetno zdravljenje (dvakrat na dan)[‡]: sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6[‡] (-1,8, -1,3)
Začetno zdravljenje (dvakrat na dan)[‡]: sitagliptin 50 mg + metformin 1.000 mg (N = 178)	8,8	-1,9	-2,1[‡] (-2,3, -1,8)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z insulinom (+/- metformin)[‡] (N=305)	8,7	-0,6[¶]	-0,6^{‡,¶} (-0,7, -0,4)

* Vsi zdravljeni bolniki ("intention-to-treat" analiza)

[†] Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno predhodnemu statusu zdravljenja sladkorne bolezni in začetni vrednosti

[‡] p < 0,001 v primerjavi s placebom ali placebom + kombiniranim zdravljenjem

[§] HbA_{1c} (%) v 18. tednu

[¶] HbA_{1c} (%) v 24. tednu

[¶] Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno glede na uporabo metformina pri 1. obisku (da/ne), glede na uporabo insulina pri 1. obisku (dvofazni oz. srednje ali dolgo delujoči) in glede na začetno vrednost. Vpliv izbranih sočasnih zdravljenj (metformin in insulin) na učinek sitagliptina ni bil značilen (p > 0,10).

Zasnovana je bila 24-tedenska z zdravilno učinkovino (metforminom) nadzorovana študija, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina v odmerku 100 mg enkrat na dan (N=528) v primerjavi z metforminom (N=522) pri bolnikih, pri katerih urejenost glikemije z dieto in s telesno vadbo ni bila zadostna in ki niso bili na antihiperglikemičnem zdravljenju (brez zdravljenja vsaj 4 mesece). Srednji odmerek metformina je bil približno 1.900 mg na dan. Zmanjšanje vrednosti HbA_{1c} v primerjavi s srednjo začetno vrednostjo, ki je znašala 7,2 %, je bilo pri sitagliptinu -0,43 % in pri metforminu -0,57 % (*per protocol* analiza). Celokupna pojavnost z zdravilom povezanih neželenih učinkov v prebavilih je bila pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, 2,7 %, pri bolnikih, ki so prejeli metformin, pa 12,6 %. V pojavnosti hipoglikemije med obema skupinama ni bilo pomembne razlike (sitagliptin 1,3 %; metformin 1,9 %). Telesna masa se je v primerjavi z izhodiščem zmanjšala v obeh skupinah (sitagliptin -0,6 kg; metformin -1,9 kg).

V študiji so primerjali učinkovitost in varnost dodatnega zdravljenja z zdravilom Januvia v odmerku 100 mg enkrat na dan ali z glipizidom (sulfonilsečnina) pri bolnikih z nezadostno urejeno glikemijo pri zdravljenju samo z metforminom. Sitagliptin je povzročil podobno zmanjšanje vrednosti HbA_{1c} kot glipizid. Povprečni odmerek glipizida, ki so ga uporabili v primerjalni skupini, je bil 10 mg na dan, pri čemer je ves čas študije približno 40 % bolnikov potrebovalo odmerek glipizida ≤ 5 mg/dan. Vendar pa je zaradi pomanjkanja učinkovitosti v skupini, ki je prejela sitagliptin, zdravljenje prekinilo več bolnikov kot v skupini, ki je prejela glipizid. Pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, so opazili pomembno zmanjšanje povprečne telesne mase glede na začetno vrednost, v primerjavi s pomembnim povečanjem telesne mase pri bolnikih, ki so prejeli glipizid (-1,5 vs. +1,1 kg). V tej študiji se je razmerje proinsulin/insulin, ki je označevalec učinkovitosti sinteze in sproščanja insulina, pri zdravljenju s

sitagliptinom izboljšalo, pri zdravljenju z glipizidom pa poslabšalo. Pojavnost hipoglikemije je bila v skupini, ki je prejela sitagliptin (4,9 %), pomembno manjša kot v skupini, ki je prejela glipizid (32,0 %).

Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro so izvedli študijo za primerjavo sitagliptina v odmerkih 25 ali 50 mg enkrat na dan in glipizida v odmerkih 2,5 do 20 mg/dan. Študija je vključevala 423 bolnikov s kronično ledvično okvaro (ocenjena hitrost glomerulne filtracije < 50 ml/min). Po 54 tednih je bilo povprečno zmanjšanje HbA_{1c} glede na izhodišče za sitagliptin -0,75 %, za glipizid pa -0,64 % (*Per-Protocol* analiza). V tej študiji sta bili učinkovitost in varnost sitagliptina v odmerkih 25 ali 50 mg enkrat na dan na splošno podobni kot v drugih študijah s samostojnim zdravilom pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Pojavnost hipoglikemije v skupini na sitagliptinu (6,2 %) je bila pomembno manjša kot v skupini na glipizidu (17,0 %). Pomembna razlika med skupinama je bila tudi v spremembi telesne mase glede na izhodišče (sitagliptin -0,6 kg, glipizid +1,2 kg).

V študiji so primerjali sitagliptin v odmerku 25 mg enkrat na dan in glipizid v odmerkih 2,5 do 20 mg/dan. Študija je zajemala 129 bolnikov s končno ledvično odpovedjo na dializi. Po 54 tednih je bilo povprečno zmanjšanje vrednosti HbA_{1c} glede na izhodišče za sitagliptin -0,72 %, za glipizid pa -0,88 %. V tej študiji sta bili učinkovitost in varnost sitagliptina v odmerku 25 mg enkrat na dan na splošno podobni kot v drugih študijah s samostojnim zdravilom pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Pojavnost hipoglikemije se med zdravljenima skupinama ni pomembno razlikovala (sitagliptin 6,3 %, glipizid 10,8 %).

V študiji, ki je vključevala 91 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in s kronično ledvično okvaro (kreatininski očistek < 50 ml/min), sta bili varnost in tolerabilnost zdravljenja s sitagliptinom v odmerkih 25 ali 50 mg enkrat na dan na splošno podobni kot pri placebo. Poleg tega sta bili po 12 tednih povprečni zmanjšani vrednosti HbA_{1c} (sitagliptin -0,59 %, placebo -0,18 %) in vrednosti glukoze v plazmi na tešče (sitagliptin -25,5 mg/dl, placebo -3,0 mg/dl) na splošno podobni kot v drugih študijah s samostojnim zdravilom pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Januvia za vse skupine pediatrične populacije za sladkorno bolezen tipa 2 (za podatek o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi 100 mg odmerka pri zdravih osebah se je sitagliptin hitro absorbiral; največje koncentracije v plazmi (mediana vrednost T_{max}) so se pojavile v 1 do 4 urah po odmerku, povprečna vrednost AUC sitagliptina v plazmi je bila 8,52 μM•ur, vrednost C_{max} je bila 950 nM. Absolutna biološka uporabnost sitagliptina je približno 87 %. Sočasno zaužitje obroka z veliko maščobami ni vplivalo na farmakokinetiko, zato se zdravilo Januvia lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Vrednost AUC sitagliptina v plazmi se je povečevala sorazmerno z odmerkom. Za vrednosti C_{max} in C_{24ur} niso ugotovili sorazmernega povečanja z odmerkom (vrednost C_{max} se je povečevala bolj kot sorazmerno, vrednost C_{24ur} pa se je povečevala manj kot sorazmerno).

Porazdelitev

Pri zdravih osebah je povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po enkratnem 100 mg intravenskem odmerku sitagliptina približno 198 litrov. Delež sitagliptina, reverzibilno vezanega na plazemske beljakovine, je majhen (38 %).

Biotransformacija

Sitagliptin se primarno izloča z urinom v nespremenjeni obliki, presnova pa je manj pomemben način izločanja. Približno 79 % sitagliptina se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Po peroralnem odmerku [¹⁴C]sitagliptina se je približno 16 % radioaktivnosti izločilo v obliki presnovkov sitagliptina. Šest presnovkov je bilo odkritih v sledih, zanje pa se ne pričakuje, da sodelujejo pri zaviralnem delovanju sitagliptina na DPP-4 v plazmi. Študije *in vitro* so pokazale, da je primarni encim, odgovoren za omejeno presnovo sitagliptina, CYP3A4, pri presnovi pa sodeluje tudi CYP2C8.

In vitro pridobljeni podatki kažejo, da sitagliptin ni zaviralec izoenzimov CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ali 2B6 in ni induktor CYP3A4 ter CYP1A2.

Izločanje

Po dajanju peroralnega odmerka [¹⁴C]sitagliptina zdravim osebam se je v enem tednu po prejemu odmerka približno 100 % prejete radioaktivnosti izločilo z blatom (13 %) ali urinom (87 %). Po prejemu 100 mg peroralnega odmerka sitagliptina je navidezni končni $t_{1/2}$ znašal približno 12,4 ure. Kopičenje sitagliptina po večkratnih odmerkih je minimalno. Ledvični očistek je bil približno 350 ml/min.

Izločanje sitagliptina poteka primarno preko ledvične sekrecije in vključuje aktivno tubularno sekrecijo. Sitagliptin je substrat za humani organski anionski prenašalec-3 (hOAT-3 - *human organic anion transporter-3*), ki bi lahko bil vključen v izločanje sitagliptina skozi ledvice. Klinični pomen hOAT-3 pri transportu sitagliptina ni bil dokazan. Sitagliptin je tudi substrat za p-glikoprotein, ki je prav tako lahko vključen pri izločanju sitagliptina skozi ledvice, vendar pa ciklosporin, zaviralec p-glikoproteina, ni zmanjšal ledvičnega očistka sitagliptina. Sitagliptin ni substrat za prenašalce OCT2 ali OAT1 ali PEPT1/2. Sitagliptin *in vitro* pri terapevtsko pomembnih plazemskih koncentracijah ni zaviral prenosa z OAT3 (IC₅₀=160 μM) ali s p-glikoproteinom (do 250 μM). V klinični študiji je sitagliptin imel majhen učinek na koncentracije digoksina v plazmi, kar kaže, da je sitagliptin lahko blagi zaviralec p-glikoproteina.

Značilnosti pri bolnikih

Pri zdravih osebah in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je farmakokinetika sitagliptina na splošno podobna.

Ledvična okvara

Izvedena je bila odprta študija z enim samim odmerkom, v kateri so ovrednotili farmakokinetiko zmanjšane odmerka sitagliptina (50 mg) pri bolnikih z različnimi stopnjami kronične ledvične okvare v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami. V študiji so sodelovali bolniki z ledvično okvaro, ki je bila na podlagi kreatininskega očistka ocenjena kot blaga (50 do < 80 ml/min), zmerna (30 do < 50 ml/min) ali huda (< 30 ml/min), in bolniki s končno ledvično odpovedjo na hemodializi.

V primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami pri bolnikih z blago ledvično okvaro plazemske koncentracije sitagliptina niso bile pomembno povečane. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro so opazili približno 2-krat večje vrednosti plazemske AUC sitagliptina kot pri zdravih kontrolnih

osebah, pri bolnikih s hudo ledvično okvaro in pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na hemodializi, pa so opazili približno 4-krat večje vrednosti plazemske AUC sitagliptina kot pri zdravih kontrolnih osebah. Sitagliptin se je zmerno odstranil s hemodializo (13,5 % pri 3- do 4-urni hemodializi, ki se začne 4 ure po odmerku). Za doseg podobnih plazemskih koncentracij sitagliptina, kot so pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo, pri bolnikih z zmerno in hudo ledvično okvaro ter končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo dializo, priporočamo manjše odmerke zdravila (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u ≤ 9) odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u > 9) kliničnih izkušenj ni. Ker pa se sitagliptin primarno izloča skozi ledvice, ne pričakujemo, da bi huda jetrna okvara vplivala na farmakokinetiko sitagliptina.

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna. Glede na analizo populacijske farmakokinetike na podlagi podatkov iz I. in II. faze starost ni imela kliničnega pomena za farmakokinetiko sitagliptina. Pri starejših bolnikih (65 do 80 let) so bile plazemske koncentracije sitagliptina približno za 19 % večje kot pri mlajših osebah.

Otroci

Pri otrocih študij z zdravilom Januvia niso izvedli.

Druge značilnosti pri bolnikih

Na osnovi spola, rase ali indeksa telesne mase (ITM) odmerka ni treba prilagajati. Na osnovi sestavljene analize farmakokinetičnih podatkov iz I. faze in analize populacijske farmakokinetike na osnovi podatkov iz I. in II. faze te značilnosti nimajo kliničnega pomena za farmakokinetiko sitagliptina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri glodavcih so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 58-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, opazili škodljive učinke na ledvice in jetra, izpostavljenost brez škodljivih učinkov pa je bila 19-krat večja od izpostavljenosti pri človeku. Pri podganah so v 14-tedenski študiji pri izpostavljenosti, ki je bila 67-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi, opazili nepravilnosti zob sekalcev; izpostavljenost brez škodljivega učinka je bila 58-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi. Pomen teh ugotovitev za človeka ni znan. Pri psih so pri izpostavljenosti, ki je bila približno 23-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi, opazili z zdravljenjem povezane prehodne fizične znake, med katerimi so nekateri kazali na škodljive učinke na živčevje, npr. dihanje z odprtimi usti, slinjenje, bruhanje bele spenjene vsebine, ataksija, tresenje, zmanjšana aktivnost in/ali zgrbljena drža. Poleg tega so pri odmerkih, ki so povzročili približno 23-krat večjo sistemsko izpostavljenost od izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi, s histološko preiskavo ugotovili zelo blago do blago degeneracijo skeletnih mišic. Pri tem je bila izpostavljenost brez škodljivega učinka 6-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi.

V predkliničnih študijah ni bilo dokazano, da bi sitagliptin deloval genotoksično. Pri miših sitagliptin ni deloval kancerogeno. Pri podganah so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 58-krat večja od izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi, opazili večjo pojavnost jetrnih adenomov in karcinomov. Ker je bila pri podganah dokazana povezava med hepatotoksičnostjo in indukcijo jetrnih neoplazij, je bila pojavnost jetrnih tumorjev pri podganah najverjetneje

povečana zaradi kronične hepatotoksičnosti pri tem velikem odmerku. Zaradi visoke meje varnosti (19-kratna izpostavljenost brez škodljivega učinka) teh neoplastičnih sprememb nimamo za pomembne za klinično uporabo pri človeku.

Pri samcih in samicah podgan, ki so sitagliptin prejeli pred in med obdobjem parjenja, niso opazili neželenih učinkov na plodnost.

Študije, izvedene s sitagliptinom na podganah, niso pokazale neželenih vplivov na pre-/post-natalni razvoj.

Pri študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja so pri mladičih podgan pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila več kot 29-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, opazili rahlo večjo z zdravilom povezano pojavnost malformacij plodovih reber (izostala, hipoplastična in valovita rebra). Pri kuncih je bila toksičnost za mater opažena pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 29-krat večja od izpostavljenosti pri človeku. Zaradi visoke meje varnosti te ugotovitve ne kažejo na relevantno tveganje za sposobnost razmnoževanja pri ljudeh. Pri doječih podganah se je sitagliptin v znatnih količinah izločal v mleko (razmerje mleko/plazma 4:1).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)
kalcijev hidrogenfosfat, brezvodni (E341)
natrijev karmelozat, premreženi (E468)
magnezijev stearat (E470b)
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

poli(vinilalkohol)
makrogol 3350
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Neprozorni pretisni omoti (PVC/PE/PVDC in aluminij). Pakiranja po 14, 28, 56, 84 ali 98 filmsko obloženih tablet in 50 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih pretisnih oмотih za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/07/383/001
EU/1/07/383/002
EU/1/07/383/003
EU/1/07/383/004
EU/1/07/383/005
EU/1/07/383/006
EU/1/07/383/007
EU/1/07/383/008
EU/1/07/383/009
EU/1/07/383/010
EU/1/07/383/011
EU/1/07/383/012
EU/1/07/383/013
EU/1/07/383/014
EU/1/07/383/015
EU/1/07/383/016
EU/1/07/383/017
EU/1/07/383/018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. marec 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 21. marec 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. februar 2012

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.