FASS

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter som först provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Januvia 25 mg filmdragerade tabletter
Januvia 50 mg filmdragerade tabletter
Januvia 100 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Januvia 25 mg filmdragerade tabletter
Varje tablett innehåller sitagliptinfosfatmonohydrat motsvarande 25 mg sitagliptin.

Januvia 50 mg filmdragerade tabletter
Varje tablett innehåller sitagliptinfosfatmonohydrat motsvarande 50 mg sitagliptin.

Januvia 100 mg filmdragerade tabletter
Varje tablett innehåller sitagliptinfosfatmonohydrat motsvarande 100 mg sitagliptin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Januvia 25 mg filmdragerade tabletter
Rund, rosa filmdragerad tablett märkt ”221” på ena sidan.

Januvia 50 mg filmdragerade tabletter
Rund, ljusbeige filmdragerad tablett märkt ”112” på ena sidan.

Januvia 100 mg filmdragerade tabletter
Rund, beige filmdragerad tablett märkt ”277” på ena sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

som monoterapi:

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

som kombinationsterapi med:

- metformin i de fall där kost och motion tillsammans med metformin i monoterapi inte ger tillfredsställande glykemisk kontroll.

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

Januvia 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 sitagliptinen gång dagligen. Vid användning i kombination med metformin och/eller en PPARγ-agonist, bör dos en av metformin och/eller PPARγ-agonist bibehållas och ges samtidigt som Januvia.

När Januvia 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 Januvia missats, bör den tas så snart som patienten kommer ihåg. Dubbel dos bör inte tas under samma dag.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

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

Till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR ≥15 till <30 ml/min) eller kronisk njursjukdom (ESRD, end-stage renal disease) (GFR <15 ml/min), inkluderande de som kräver

hemodialys eller peritonealdialys är dosen av Januvia 25 mg en gång dagligen. Behandling kan ges utan hänsyn till tidpunkten för dialys.

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

Dosen behöver inte anpassas efter ålder.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Januvia 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

Januvia ska inte användas till patienter med typ 1-diabetes eller för behandling av diabetesketoacidos.

Akut pankreatit

Användning av DPP-4-hämmare har förknippats med en risk att utveckla akut pankreatit. Patienter bör informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår buksmärta. Resolution av pankreatit har observerats efter utsättande 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 Januvia och andra potentiellt misstänkta läkemedel sättas ut. Om akut pankreatit bekräftas bör Januvia inte återinsättas. Försiktighet bör iakttas hos patienter med anamnes på pankreatit.

Hypoglykemi i samband med kombinationsbehandling med andra antihyperglykemiska läkemedel

I kliniska studier med Januvia givet som monoterapi och som del av kombinationsbehandling med läkemedel som man vet inte orsakar hypoglykemi (dvs metformin och/eller en PPARγ-agonist), var

andelen patienter med rapporterad hypoglykemi med sitagliptin i nivå med andelen hos patienter som fick placebo. Hypoglykemi har observerats när sitagliptin användes i kombination med insulin eller en sulfonureid. För att minska risken för hypoglykemi kan därför en lägre dos av sulfonureid eller insulin övervägas (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

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

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

Överkänslighetsreaktioner

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

Bullös pemfigoid

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

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Påverkan av andra läkemedel på sitagliptin

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

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

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

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

Ciklosporin: En studie genomfördes för att utvärdera effekten av ciklosporin, en potent hämmare av p-glykoprotein, på sitagliptins farmakokinetik. Samtidig administrering av en peroral engångsdos sitagliptin 100 mg och en peroral engångsdos ciklosporin 600 mg ökade AUC och C_{max} för sitagliptin med ca 29 % respektive 68 %. Dessa förändringar av sitagliptins farmakokinetik bedömdes ej vara kliniskt betydelsefulla. Renalt clearance för sitagliptin påverkades ej väsentligt. Kliniskt betydelsefulla interaktioner med andra hämmare av p-glykoprotein förväntas därför inte.
Effekten av sitagliptin på andra läkemedel
Digoxin: Sitagliptin hade en liten effekt på plasmakoncentrationer av digoxin. Efter administrering av 0,25 mg digoxin tillsammans med 100 mg sitagliptin dagligen under 10 dagar, ökade AUC i plasma för digoxin med i medeltal 11 % och C_{max} i plasma med i medeltal 18 %. Ingen dosjustering rekommenderas för digoxin. Patienter med risk för digoxin-toxicitet bör dock följas noga när sitagliptin och digoxin ges samtidigt.

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

Sitagliptin kan vara en svag p-glykoprotein-hämmare *in vivo*.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

Amning
Det är inte känt om sitagliptin utsöndras i modersmjölk hos människa. Djurstudier har visat på utsöndring av sitagliptin i bröstmjölk. Januvia 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

Januvia 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 Januvia tas tillsammans med en sulfonureid eller insulin.

4.8 Biverkningar

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

Listade biverkningar i tabellform
Biverkningar listas nedan (tabell 1) enligt organklass och frekvens. Frekvensen definieras som: mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000); mycket sällsynta (<1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

Biverkning	Biverkningsfrekvens
Blodet och lymfsystemet	
trombocytopeni	Sällsynta
Immunsystemet	

Biverkning	Biverkningsfrekvens
Blodet och lymfsystemet	
trombocytopeni	Sällsynta
överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaxi*, †	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	
hypoglykemi†	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	
huvudvärk	Vanliga
yrsel	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg 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 inkluderande Stevens-Johnsons syndrom*, †	Ingen känd frekvens

Biverkning	Biverkningsfrekvens
Blodet och lymfsystemet	
trombocytopeni	Sällsynta
bullös pemfigoid*	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
artralgi*	Ingen känd frekvens
myalgi*	Ingen känd frekvens
ryggsmärta*	Ingen känd frekvens
artropati*	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	
nedsatt njurfunktion*	Ingen känd frekvens
akut njursvikt*	Ingen känd frekvens

* Biverkningar rapporterade efter marknadsföring.

†Se avsnitt 4.4.

‡ Se nedan *TECOS kardiovaskulär säkerhetsstudie*

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

Pediatrisk population

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

TECOS kardiovaskulär säkerhetsstudie

Studien ”Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin” (TECOS) inkluderade 7 332 patienter behandlade med sitagliptin 100 mg dagligen (eller 50 mg dagligen om utgångsvärdet för eGFR var ≥30 och <50 ml/min/1,73 m^2) samt 7 339 patienter behandlade med placebo i intention- to-treat-populationen. Båda behandlingarna var tillagda till sedvanlig behandling för att uppnå regionala målnivåer för HbA_{1c} och kardiovaskulära riskfaktorer.

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

I kontrollerade kliniska studier med friska försökspersoner administrerades engångsdoser om 800 mg sitagliptin. Minimala ökningar av QTc, vilka inte ansågs kliniskt betydelsefulla, observerades i en studie med 800 mg sitagliptin. Det finns ingen erfarenhet av högre doser än 800 mg i kliniska studier. I fas I studier med multipla doser, observerades inga kliniska

dosrelaterade biverkningar med sitagliptin med doser upp till 600 mg per dag under perioder om upp till 10 dagar respektive 400 mg per dag under perioder om upp till 28 dagar.

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

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Januvia tillhör den klass perorala antihyperglykemiska substanser som kallas DPP-4-hämmare (dipeptidylpeptidas-4-hämmare). Den förbättring av glykemisk kontroll som observerats med sitagliptin torde medieras av ökade nivåer av aktiva inkretinhormoner. Inkretiner, såsom glukagonlik peptid-1 (GLP-1) och glukosberoende insulinotropisk polypeptid (GIP), frigörs från tarmen under hela dygnet och nivåerna ökar som svar på måltid. Inkretinerna utgör delar av ett endogent system som deltar i den fysiologiska regleringen av glukoshomeostasen. När blodglukosnivåerna är normala eller förhöjda, ökar GLP-1 och GIP insulinsyntesen samt insulinfrisättningen från betaceller i bukspottkörteln via

intracellulära signalsystem som involverar cykliskt AMP. Behandling med GLP-1 eller DPP-4-hämmare visade i djurmodeller med typ 2-diabetes förbättring av betacellernas förmåga att svara på glukos och att stimulera syntes och frisättning av insulin. Vid högre insulinnivåer ökar upptaget av glukos i vävnad. GLP-1 sänker dessutom glukagonsekretionen från alfaceller i bukspottkörteln. Sänkta glukagonkoncentrationer tillsammans med högre insulin nivåer leder till minskad glukosproduktion i levern, vilket resulterar i minskade blodglukosnivåer. Effekten av GLP-1 och GIP är glukosberoende dvs GLP-1 stimulerar inte insulinfrisättning och hämmar inte glukagonutsöndring när blodglukoskoncentrationen är låg. Både GLP-1 och GIP ökar stimulering av insulinfrisättning när glukosnivåerna stiger över det normala. Det normala glukagonsvaret på hypoglykemi försämras inte av GLP-1. Aktiviteten av GLP-1 och GIP begränsas av enzymet DPP-4, vilket snabbt hydrolyserar inkretiner till inaktiva substanser. Sitagliptin förhindrar att inkretiner hydrolyseras av enzymet DPP-4 och ökar därigenom plasmakoncentrationen av de aktiva formerna av GLP-1 och GIP. Genom att höja nivåerna av aktiva inkretiner ger sitagliptin en glukosberoende ökning av insulinfrisättning och minskning av glukagonnivåerna. Hos patienter med typ 2-diabetes med hyperglykemi, leder dessa förändringar av insulin- och glukagonnivåer till lägre hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) samt lägre fasteglukos och postprandiell glukoskoncentration. Den glukosberoende mekanismen för sitagliptin skiljer sig från mekanismen för sulfonureider, vilken ökar insulinfrisättning även då glukosnivåerna är låga och kan leda till hypoglykemi hos patienter med typ 2-diabetes och hos friska patienter. Sitagliptin är en potent och mycket selektiv hämmare av DPP-4 men hämmar inte de närbesläktade enzymerna DPP-8 eller DPP-9 vid terapeutiska koncentrationer.

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Sitagliptin 100 mg en gång dagligen gav signifikanta förbättringar av glykemiska parametrar jämfört med placebo i två 24-veckors

studier med sitagliptin som tilläggsbehandling, en i kombination med metformin och en i kombination med pioglitazon. Skillnaden från utgångsvärdet för kroppsvikt var likvärdig hos patienter behandlade med sitagliptin jämfört med placebo. I dessa studier rapporterades en likvärdig förekomst av hypoglykemi hos patienter behandlade med sitagliptin jämfört med placebo.

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

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

En 24-veckors placebokontrollerad studie var utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av sitagliptin (100 mg en gång dagligen) som tillägg till insulin (med en stabil dosering under minst 10 veckor) med eller utan metformin (minst 1 500 mg). Hos patienter som fick mixinsulin (tvåfasinsulin) var den genomsnittliga

dagliga dosen 70,9 IE/dag. Hos patienter som fick medellång- eller långverkande insulin var den genomsnittliga dagliga dosen 44,3 IE/dag. Tillägg av sitagliptin till insulin gav signifikanta förbättringar av glykemiska parametrar. Ingen betydelsefull förändring från utgångsvärdet för kroppsvikt observerades i någon av grupperna.

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

Tabell 2. HbA_{1c} resultat i placebokontrollerade studier med monote rapi 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			-0,6‡

dagligen[§] (N=193)	8,0	-0,5	(-0,8; -0,4)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen[%] (N=229)	8,0	-0,6	-0,8[‡] (-1,0; -0,6)
Kombinationsbehandlingsstudier			
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående metforminbehandling[%] (N=453)	8,0	-0,7	-0,7[‡] (-0,8; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående pioglitazonbehandling[%] (N=163)	8,1	-0,9	-0,7[‡] (-0,9; -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående glimepiridbehandling[%] (N=102)	8,4	-0,3	-0,6[‡] (-0,8; -0,3)

Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående glimepirid + metforminbehandling[%] (N=115)	8,3	-0,6	-0,9[‡] (-1,1; -0,7)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående pioglitazon + metforminbehandling[#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7[‡] (-1,0; -0,5)
Inledande behandling (två gånger dagligen)[%]: Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6[‡] (-1,8; -1,3)
Inledande behandling (två gånger dagligen)[%]:			-2,1[‡]

Sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	(-2,3; -1,8)
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen som tillägg till pågående insulin- (+/- metformin) behandling[%] (N=305)	8,7	-0,6[¶]	-0,6[‡¶] (-0,7; -0,4)

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

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

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

[§] HbA_{1c} (%) vid vecka 18.

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

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

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

En 24-veckors studie med aktiv kontroll (metformin) var utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av sitagliptin 100 mg en gång

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

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

glipizidbehandling. Förekomsten av hypoglykemi var signifikant lägre i gruppen som fick sitagliptin (4,9 %) än i den grupp som fick glipizid (32,0 %).

En 24-veckors placebokontrollerad studie omfattande 660 patienter var utformad för att utvärdera insulinsparande effekt och säkerhet av sitagliptin (100 mg en gång dagligen) som tillägg till insulin glargin med eller utan metformin (minst 1 500 mg) vid intensifierad insulinbehandling. Utgångsvärde för HbA_{1c} var 8,74 % och för insulindos 37 IE/dag. Patienterna instruerades att titrera sin insulin glargindos baserat på kapillärt fasteglukosvärde. Vid vecka 24 var ökningen av den dagliga insulindosen 19 IE/dag hos patienter som behandlades med sitagliptin och 24 IE/dag hos patienter som behandlades med placebo. Minskningen av HbA_{1c} hos patienter som behandlades med sitagliptin och insulin (med eller utan metformin) var -1,31 % jämfört med -0,87 % hos patienter som behandlades med placebo och insulin (med eller utan metformin), en skillnad på -0,45 % [95 % KI: -0,60, -0,29]. Förekomsten av hypoglykemi var 25,2 % hos patienter som behandlades med sitagliptin och insulin (med eller utan metformin) och 36,8 % hos patienter som behandlades med placebo och insulin (med eller utan metformin). Skillnaden berodde främst på att en högre andel av patienterna i placebogruppen upplevde 3 eller fler episoder av hypoglykemi (9,4 % jämfört med 19,1 %). Det var ingen skillnad i förekomst av allvarlig hypoglykemi.

En studie som jämförde sitagliptin 25 mg eller 50 mg en gång dagligen med glipizid 2,5 till 20 mg/dag genomfördes på patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion. Denna studie omfattade 423 patienter med kronisk njursjukdom (beräknad glomerulär filtreringshastighet <50 ml/min). Efter 54 veckor var

den genomsnittliga minskningen från utgångsvärdet av HbA_{1c} -0,76 % med sitagliptin och -0,64 % med glipizid (per protokoll analys). I denna studie med sitagliptin 25 mg eller 50 mg en gång dagligen var effekt och säkerhetsprofil i allmänhet likvärdig den som observerats i andra monoterapistudier hos patienter med normal njurfunktion. Förekomsten av hypoglykemi i sitagliptingruppen (6,2 %) var signifikant lägre än i glipizidgruppen (17,0 %). Det fanns också en signifikant skillnad mellan grupperna med avseende på förändring från utgångsvärdet för kroppsvikt (sitagliptin -0,6 kg, glipizid +1,2 kg).

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

I en annan studie omfattande 91 patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom (kreatininclearence <50 ml/min) var säkerhet och tolerans vid behandling med sitagliptin 25 mg eller 50 mg en gång dagligen i allmänhet likvärdig den för placebo. Efter 12 veckor var den genomsnittliga minskningen av HbA_{1c} (sitagliptin -0,59 %, placebo -0,18 %) och faste-P-glukos (sitagliptin

25,5 mg/dl, placebo 3,0 mg/dl) dessutom i allmänhet likvärdig den minskning som observerats i andra monoterapistudier hos patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 5.2).

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

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

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

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

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

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Riskkvot (95% KI)	p-värde†
	N (%)	Incidensen per 100 patientår *	N (%)	Incidensen per 100 patientår *		
Analys av intention-to-treat-populationen						
Antal patienter	**7 332**		**7 339**		0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Primärt sammansatt effektmått (Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Riskkvot (95% KI)	p-värde†
	N (%)	Incidensen per 100 patientår *	N (%)	Incidensen per 100 patientår *		
sjukhusinläggning för instabil angina)						
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 hjärtinfar	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5		0,487

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Riskkvot (95% KI)	p-värde†
	N (%)	Incidensen per 100 patientår *	N (%)	Incidensen per 100 patientår *		
kter (fatala och icke-fatala)					0,95 (0,81–1,11)	
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 × (totala antalet patienter med ≥1 händelse under passande exponeringsperiod per totala antalet patientår av uppföljning).

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

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

Pediatrisk population

En 54-veckors, dubbelblind studie genomfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av sitagliptin 100 mg en gång dagligen hos pediatriska patienter (mellan 10 och 17 år) med typ 2-diabetes som inte behandlats med antihyperglykemiska medel under minst 12 veckor (med HbA1c 6,5 - 10 %) eller som haft stabila insulindoser under minst 12 veckor (med HbA1c 7 - 10 %). Patienter randomiserades till sitagliptin 100 mg en gång dagligen eller placebo under 20 veckor.

Genomsnittligt utgångsvärde för HbA1c var 7,5 %. Behandling med sitagliptin 100 mg uppvisade inte någon signifikant förbättring av HbA1c vid 20 veckor. Minskningen av HbA1c 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 %. Januvia 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 individer är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state ca 198 liter. Den andel sitagliptin som är bunden till plasmaproteiner är låg (38 %).

Metabolism

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

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

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

Eliminering

Efter en peroral dos av [C_{14}]-sitagliptin till friska individer utsöndrades ca 100 % av den administrerade radioaktiviteten i faeces (13 %) eller i urinen (87 %) inom 1 vecka efter intaget. Efter en 100 mg peroral dos av sitagliptin var den apparenta terminala t ½ ca 12,4 timmar. Sitagliptin ackumuleras endast i mindre utsträckning vid upprepad dosering. Renalt clearance var ca 350 ml/min.

Eliminationen av sitagliptin sker huvudsakligen via renal utsöndring och med inslag av aktiv tubulär sekretion. Sitagliptin är substrat för human organisk anjontransportör-3 (hOAT-3), vilken eventuellt är involverad i den renala eliminationen av sitagliptin. Den kliniska betydelsen av hOAT-3 för transporten av sitagliptin har inte fastställts. Sitagliptin är även ett substrat för p-glykoprotein, som också kan vara inblandat i den renala eliminationen av sitagliptin. Ciklosporin, en hämmare av p-glykoprotein, minskade emellertid inte renalt clearance av sitagliptin. Sitagliptin utgör inget substrat för OCT2- eller OAT1- eller PEPT1/2-transportörer. *In vitro* hämmade inte sitagliptin transporten medierad av OAT3 (IC50=160 µM) eller p-glykoprotein (upp till 250 µM) vid terapeutiskt relevanta plasmakoncentrationer. I en klinisk studie hade sitagliptin ringa effekt på digoxinplasmakoncentrationer vilket antyder att sitagliptin kan vara en svag hämmare av p-glykoprotein .

Särskilda patientgrupper

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

Nedsatt njurfunktion

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

Jämfört med normala friska kontrollpersoner ökade plasma-AUC för sitagliptin ca 1,2-faldigt respektive 1,6-faldigt hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (GFR ≥60 till <90 ml/min) och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR ≥45 till <60 ml/min). Eftersom ökningar 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) inkluderande patienter med kronisk njursjukdom (ESRD) med hemodialysbehandling. Sitagliptin avlägsnades i ringa grad genom hemodialys (13,5 % under 3-4 timmars hemodialysbehandling påbörjad 4 timmar efter dosering). För att

uppnå plasmakoncentrationer av sitagliptin jämförbara med dem hos patienter med normal njurfunktion, rekommenderas lägre dos er till patienter med GFR <45 ml/min (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion
Det behövs ingen dosjustering av Januvia 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 plasmakoncentrationer av sitagliptin jämfört med yngre personer.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Sitagliptin har inte visats vara genotoxiskt i prekliniska studier. Sitagliptin var inte karcinogent hos möss. Hos råttor observerades

en ökad förekomst av adenom och karcinom i levern vid systemiska exponeringsnivåer som var 58 gånger den humana exponeringen. Eftersom levertoxicitet har visats korrelera med induktion av hepatisk neoplasi hos råttor, var den ökade förekomsten av levertumörer hos råtta 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 råtta 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 (E460)

kalciumvätefosfat, vattenfri (E341)
kroskarmellosnatrium (E468)
magnesiumstearat (E470b)
natriumstearylfumarat
propylgallat

Filmdragering:
poly(vinylalkohol)
makrogol 3350
talk (E553b)
titandioxid (E171)
röd järnoxid (E172)
gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig blisterförpackning (PVC/PE/PVDC och aluminium). Förpackningar om 14, 28, 30, 56, 84, 90 eller 98 filmdragerade tabletter och 50x1 filmdragerade tabletter i perforerad endosblister.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Januvia 25 mg filmdragerade tabletter
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/1/07/383/019
EU/1/07/383/020

Januvia 50 mg filmdragerade tabletter
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/1/07/383/021
EU/1/07/383/022

Januvia 100 mg filmdragerade tabletter
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
EU/1/07/383/023
EU/1/07/383/024

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 21 mars 2007
Förnyat godkännande: 23 februari 2012

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09/2023
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.