

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Sitagliptin Teva 25 mg filmuhúðaðar töflur.  
Sitagliptin Teva 50 mg filmuhúðaðar töflur.  
Sitagliptin Teva 100 mg filmuhúðaðar töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur sitagliptín malat, sem jafngildir 25 mg af sitagliptíni.  
Hver tafla inniheldur sitagliptín malat, sem jafngildir 50 mg af sitagliptíni.  
Hver tafla inniheldur sitagliptín malat, sem jafngildir 100 mg af sitagliptíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

25 mg: Bleik, kringlótt filmuhúðuð tafla. Önnur hliðin er greipt með „S25“ og hin hliðin er slétt.  
Þvermál ca. 5,7 mm.

50 mg: Drapplit, kringlótt filmuhúðuð tafla. Önnur hliðin er með deiliskoru og greipt með „S|50“. Hin hliðin er með deiliskoru. Þvermál ca. 8,2 mm.

100 mg: Appelsínugul, kringlótt filmuhúðuð tafla. Önnur hliðin er með deiliskoru og greipt með „S|100“. Hin hliðin er með deiliskoru. Þvermál ca. 9,7 mm.

50 mg og 100 mg: Töflunni er hægt að skipta í tvo jafna skammta.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

*Sitagliptin Teva er ætlað til að bæta stjórnun á blóðsykri hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2:*

sem einlyfjameðferð

- hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn á blóðsykri með mataræði og líkamspjálfun eingöngu og hjá þeim þar sem metformín er ónothæft vegna frábendinga eða óþols.

sem samsett tveggja lyfja meðferð til inntöku, samhliða

- metformíni þegar ekki næst viðunandi stjórn á blóðsykri með mataræði og líkamspjálfun auk meðferðar með metformíni eingöngu.
- súlfonýlúrealyfi þegar ekki næst viðunandi stjórn á blóðsykri með mataræði og líkamspjálfun auk meðferðar með stærsta mögulega skammti af súlfonýlúrealyfi eingöngu, og metformín er ónothæft vegna frábendinga eða óþols.
- efnum sem örva sértæka kjarnaviðtaka (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*, (PPAR $\gamma$  örvar)) (þ.e. thiazolidíndíón lyf) þegar notkun á PPAR $\gamma$  örva er viðeigandi og ekki næst viðunandi stjórn á blóðsykri með mataræði og líkamspjálfun auk meðferðar með PPAR $\gamma$  örva eingöngu.

sem samsett þriggja lyfja meðferð til inntöku, samhliða

- súlfonýlúrealyfi og metformíni þegar ekki næst viðunandi stjórn á blóðsykri með mataræði og líkamsþjálfun auk tvíþættrar meðferðar með þessum lyfjum.
- PPAR $\gamma$  örva og metformíni, þegar notkun á PPAR $\gamma$  örva er viðeigandi og þegar ekki næst viðunandi stjórn á blóðsykri með mataræði og líkamsþjálfun auk meðferðar með báðum þessum lyfjum.

Einnig má nota Sitagliptin Teva sem viðbótarmeðferð með insúlíni (með eða án metformíns) þegar mataræði og líkamsþjálfun auk stöðugs skammts af insúlíni leiðir ekki til viðunandi stjórnunar á blóðsykri.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

### Skammtar

Ráðlagður dagskammtur er 100 mg af sitagliptíni einu sinni á dag. Þegar lyfið er notað ásamt metformíni og/eða PPAR $\gamma$  örva skal viðhalda skammti af metformíni og/eða PPAR $\gamma$  örva, við samhliða gjöf með Sitagliptin Teva.

Þegar Sitagliptin Teva er notað ásamt súlfonýlúrealyfi eða insúlíni, má íhuga minni skammt af súlfonýlúrealyfinu eða insúlíninu til að draga úr hættu á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.4).

Ef að Sitagliptin Teva skammtur gleymist, skal taka hann um leið og sjúklingurinn man eftir því. Ekki má taka tvöfaldan skammt sama dag.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Þegar íhugað er að nota sitagliptín í samsettri meðferð með öðru sykursýkislyfi skal athuga skilyrði fyrir notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði [GFR]  $\geq 60$  til  $< 90$  ml/mín).

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði  $\geq 45$  til  $< 60$  ml/mín).

Hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði  $\geq 30$  til  $< 45$  ml/mín) er ráðlagður skammtur af sitagliptíni 50 mg einu sinni á sólarhring.

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði  $\geq 15$  til  $< 30$  ml/mín) eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi (gaukulsíunarhraði  $< 15$  ml/mín), þar með taldir þeir sem þarfnast blóð- eða kviðskilunar, er ráðlagður skammtur af sitagliptíni 25 mg einu sinni á sólarhring. Gefa má meðferð óháð tímasetningu skilunar.

Þar sem aðlaga þarf skammta háð nýrnastarfsemi er ráðlagt að meta nýrnastarfsemina áður en meðferð með sitagliptíni er hafin og reglulega eftir það.

#### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsskerta lifrastarfsemi. Sitagliptin hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi en sýna skal aðgát við þær aðstæður (sjá kafla 5.2).

Þar sem sitagliptín skilst aðallega út um nýru er ekki búist við að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf sitagliptíns.

#### *Aldraðir*

Ekki þarf að aðlaga skammta með tilliti til aldurs.

#### *Börn*

Sitagliptín er ekki ætlað börnum og unglimum 10 til 17 ára vegna ónógrar verkunar. Fyrirliggjandi upplýsingum er lýst í köflum 4.8, 5.1 og 5.2. Sitagliptín hefur ekki verið rannsakað hjá börnum yngri en 10 ára.

#### Lyfjagjöf

Sitagliptín Teva má taka með eða án matar.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Almennt

Sitagliptín er ekki ætlað sjúklingum með sykursýki af tegund 1 eða til meðferðar á sykursýkisketónblóðsýringu.

#### Bráð brisbólga

Notkun dípeptidyl peptidasa 4 (DPP-4) hemla hefur verið tengd hættu á að þróa bráða brisbólgu. Upplýsa þarf sjúklinga um dæmigerð einkenni bráðrar brisbólgu: viðvarandi, mikla kviðverki. Tekið hefur verið eftir hjöðnun brisbólgu eftir að töku sitagliptíns er hætt (með eða án stuðningsmeðferðar), en örsjaldan hefur verið tilkynnt um brisbólgu með blæðingu eða drepi og/eða dauða. Ef grunur leikur á brisbólgu skal hætta töku sitagliptíns og annarra lyfja sem mögulega geta valdið brisbólgu; ef bráð brisbólga hefur verið staðfest skal ekki hefja meðferð með sitagliptíni að nýju. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um brisbólgu.

#### Blóðsykursfall þegar lyfið er gefið ásamt öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum

Í klínískum rannsóknum þar sem sitagliptín var gefið sem einlyfjameðferð og sem hluti af samsettri meðferð með lyfjum sem ekki er vitað til að valdi blóðsykursfalli (þ.e. metformíni og/eða PPAR $\gamma$  örva), var tíðni blóðsykursfalls sem tilkynnt var um í tengslum við sitagliptín svipað og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Blóðsykursfall hefur komið fram þegar sitagliptín var gefið ásamt insúlíni eða súlfonýlúrealyfi. Til þess að draga úr hættu á blóðsykursfalli á því að íhuga að lækka skammtinn af súlfonýlúrealyfinu eða insúlíninu (sjá kafla 4.2).

#### Skert nýrnastarfsemi

Sitagliptín skilst út um nýrun. Til að viðhalda svipaðri plasmabéttni sitagliptíns og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi er ráðlagt að gefa sjúklingum með gauksíunarhraða < 45 ml/mín og sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa blóð- eða kviðskilun, lægri skammta (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Þegar íhugað er að nota sitagliptín í samsettri meðferð með öðru sykursýkislyfi skal athuga skilyrði fyrir notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

#### Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu lyfsins hafa alvarleg ofnæmisviðbrögð verið tilkynnt hjá sjúklingum í sitagliptín meðferð. Þessi viðbrögð eru bráðafnæmi, ofsabjúgur og sjúkdómar með húðflögnun, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni. Einkennin komu fram innan fyrstu 3 mánaða eftir upphaf meðferðar, og nokkur tilfelli komu fram strax við fyrsta skammt. Ef grunur leikur á ofnæmisviðbrögðum, skal stöðva notkun

sitagliptíns. Meta skal hvort annað gæti valdið ofnæmisviðbrögðunum sem um ræðir, og skipta yfir í aðra sykursýkismeðferð.

#### Blöðrusóttarlíki

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá blöðrusóttarlíki (bullous pemphigoid) hjá sjúklingum sem taka DPP-4 hemla, þar á meðal sitagliptín. Ef grunur er um blöðrusóttarlíki skal hætta gjöf sitagliptíns.

#### Hjálparefni

##### *Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Áhrif annarra lyfja á sitagliptín

Klínísk gögn sem greint verður frá hér á eftir, benda til þess að lítil hætta sé á klínískt mikilvægum milliverkunum við önnur lyf sem gefin eru samhliða.

*In vitro* rannsóknir benda til að það ensím, sem helst orsakar hið takmarkaða umbrot sitagliptíns, sé CYP3A4, ásamt CYP2C8. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi eru umbrot, þ.m.t. umbrot með CYP3A4, ekki í lykilhlutverki í úthreinsun sitagliptíns. Umbrot geta gegnt stærra hlutverki, þegar um brothvarf hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi er að ræða. Af þessari ástæðu er það líklegt að öflugir CYP3A4 hemlar (þ.e. ketókónazól, ítrakónazól, ritónavír, klarítrómýcín) geti breytt lyfjahvarfaeiginleikum sitagliptíns hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða sem hafa nýrnasjúkdóm á lokastigi. Áhrif sterkra CYP3A4 hemla hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið metin í klínískri rannsókn.

*In vitro* flutningspróteinrannsóknir sýndu að sitagliptín er hvarfefni p-glykópróteins og flutningspróteins fyrir neikvætt hlaðnar lífrænar jónir (organic anion transporter-3, OAT3). Probenesíð hamlar OAT3 miðluðum flutningi sitagliptíns *in vitro*, þó hætta á klínískt mikilvægum milliverkunum sé talin lítil. Samhliða notkun OAT3 hemla hefur ekki verið metin *in vivo*.

*Metformín*: Samhliða lyfjagjöf endurtekinna skammta af 1.000 mg metformíni og 50 mg sitagliptíni tvisvar á dag hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf sitagliptíns hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

*Ciclosporín*: Gerð var rannsókn til að meta áhrif ciclosporíns, sem er öflugur p-glykóprótein hemill, á lyfjahvörf sitagliptíns. Samhliða lyfjagjöf á stökum 100 mg skammti af sitagliptíni til inntöku og stökum 600 mg ciclosporín skammti til inntöku jók AUC sitagliptíns um u.þ.b. 29% og hámarksþéttni sitagliptíns í plasma um u.þ.b. 68%. Þessar breytingar á lyfjahvörfum sitagliptíns voru ekki taldar klínískt marktækar. Engin marktæk breyting varð á nýrnaúthreinsun sitagliptíns. Þess vegna er ekki að búast við marktækum milliverkunum við aðra p-glykóprótein hemla.

#### Áhrif sitagliptíns á önnur lyf

*Digoxín*: Sitagliptín hafði lítilsháttar áhrif á plasmáþéttni digoxíns. Samhliða gjöf 0,25 mg digoxíns og 100 mg sitagliptíns daglega í 10 daga, jók AUC gildi digoxíns í plasma um 11% og hámarksþéttni digoxíns í plasma um 18% að meðaltali. Ekki er mælt með skammtaáðlögun digoxíns. Fylgjast skal þó vel með sjúklingum sem eru í hættu á digoxín eitrun, með tilliti til þessara atriða, þegar sitagliptín og digoxín er gefið samhliða.

*In vitro* niðurstöður benda til að sitagliptín hemli hvorki eða hvetji CYP450 ísóensím. Engar marktækar breytingar á lyfjahvörfum metformíns, glýbúríðs, simvastatíns, rósiglítazóns, warfaríns, eða getnaðarvarnarlyfja til inntöku urðu af völdum sitagliptíns í klínískum rannsóknum, sem bendir til þess *in vivo* að sitagliptín hefur litla tilhneigingu til að valda milliverkunum við hvarfefni CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, og lífrænnar katjóna flutningseindar (organic cationic transporter OCT). Sitagliptín getur verið vægur hemill á p-glykóprótein *in vivo*.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

Ekki liggja fyrir nein fullnægjandi gögn um notkun sitaglíptíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun með gjöf hárra skammta (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta hjá mönnum er ekki þekkt. Þar sem skortur er á gögnum varðandi menn má ekki nota sitaglíptín á meðgöngu.

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort sitaglíptín skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á að sitaglíptín skilst út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota sitaglíptín.

### Frjósemi

Dýrarannsóknir benda ekki til þess að meðferð með sitaglíptíni hafi áhrif á frjósemi karla og kvenna. Gögn fyrir menn liggja ekki fyrir.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sitaglíptín hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar skal taka tillit til þess við akstur og notkunar véla að greint hefur verið frá svima og syfju.

Að auki á að vara sjúklinga við hættnu á blóðsykursfalli þegar sitaglíptín er notað ásamt súlfonýlúrealyfjum eða með insúlíni.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt um öryggi

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. brisbólgu og ofnæmisviðbrögðum. Greint hefur verið frá blóðsykursfalli þegar lyfið er notað ásamt súlfonýlúrealyfjum (4,7%-13,8%) og insúlíni (9,6%) (sjá kafla 4.4).

### Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Aukaverkanir eru flokkaðar hér á eftir (tafla 1) eftir líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

**Tafla 1. Tíðni aukaverkana sem komu fram í klínískum samanburðarrannsóknum á einlyfjameðferð með sitaglíptíni við lyfleysu og við notkun eftir markaðssetningu**

Aukaverkun	Tíðni aukaverkunar
<b>Blóð og eitlar</b>	
blóðflagnafæð	Mjög sjaldgæfar
<b>Ónæmiskerfi</b>	
ofnæmisviðbrögð þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð <sup>*,†</sup>	Tíðni ekki þekkt
<b>Efnaskipti og næring</b>	
blóðsykursfall <sup>†</sup>	Algengar
<b>Taugakerfi</b>	
höfuðverkur	Algengar
sundl	Sjaldgæfar
<b>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</b>	
millivefslungna-sjúkdómur <sup>*</sup>	Tíðni ekki þekkt

<b>Meltingarfæri</b>	
hægðatregða	Sjaldgæfar
uppköst*	Tíðni ekki þekkt
bráð brisbólga <sup>*,†,‡</sup>	Tíðni ekki þekkt
brisbólga með blæðingu og drepi, banvæn og ekki banvæn <sup>*,†</sup>	Tíðni ekki þekkt
<b>Húð og undirhúð</b>	
kláði*	Sjaldgæfar
ofsabjúgur <sup>*,†</sup>	Tíðni ekki þekkt
útbrot <sup>*,†</sup>	Tíðni ekki þekkt
ofsakláði <sup>*,†</sup>	Tíðni ekki þekkt
æðabólga í húð <sup>*,†</sup>	Tíðni ekki þekkt
húðsjúkdómar með skinnflagningi þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni <sup>*,†</sup>	Tíðni ekki þekkt
blöðrusóttarlíki*	Tíðni ekki þekkt
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	
liðverkir*	Tíðni ekki þekkt
vöðvaverkir*	Tíðni ekki þekkt
bakverkur*	Tíðni ekki þekkt
liðkvilli*	Tíðni ekki þekkt
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	
skert nýrnastarfsemi*	Tíðni ekki þekkt
bráð nýrnabilun*	Tíðni ekki þekkt

\*Aukaverkanir komu í ljós við eftirlit eftir markaðssetningu.

†Sjá kafla 4.4.

‡Sjá TECOS rannsókn á öryggi með tilliti til hjarta og æða hér fyrir neðan.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

Auk þeirra lyfjatengdu aukaverkana sem lýst er hér að framan var greint frá aukaverkunum, óháð orsakatengslum við lyfið sem komu fram hjá a.m.k. 5% og þá oftast hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín. Það voru m.a. sýkingar í efri öndunarvegi og nefkoksbólga. Aðrar aukaverkanir sem greint var frá óháð orsakatengslum við lyfið og komu oftast fram hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín (náðu ekki 5% markinu en komu >0,5% oftast fram með sitagliptíni en hjá samanburðarhópi) voru m.a. slitgigt og verkir í útlimum.

Sumar aukaverkanir komu oftast fram í rannsóknum á samsettri meðferð með sitagliptíni ásamt öðrum sykursýkislyfjum en í rannsóknum með sitagliptín einlyfjameðferð. Það voru m.a. blóðsykursfall (mjög algengar við samsetningu með súlfonýlúrealyfi og metformíni), influensa (algengar með insúlíni (með eða án metformíns)), ógleði og uppköst (algengar með metformíni), vindgangur (algengar með metformíni eða þioglitazóni), hægðatregða (algengar við samsetningu með súlfonýlúrealyfi og metformíni), útlímabjúgur (algengur með þioglitazóni eða við samsetningu með þioglitazóni og metformíni), svefndrungi og niðurgangur (sjaldgæfar með metformíni) og munnþurrkur (sjaldgæfar með insúlíni (með eða án metformíns)).

### Börn

Í klínískum rannsóknum hjá börnum á aldrinum 10 til 17 ára með sykursýki af tegund 2 voru aukaverkanir sambærilegar við þær sem fram komu hjá fullorðnum.

### *TECOS rannsókn á öryggi með tilliti til hjarta og æða*

Í TECOS rannsókn (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) fengu 7.332 sjúklingar sitagliptín 100 mg á sólarhring (eða 50 mg á sólarhring ef upphafsgildi áætlaðs gauksúlunarhraða (eGFR) var  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>) og 7.339 sjúklingar fengu lyfleysu í hópnum samkvæmt meðferðaráætlun. Báðar meðferðirnar voru viðbót við hefðbundna grunnmeðferð

fyrir HbA<sub>1c</sub> og áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma. Heildartíðni alvarlegra aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín var svipuð og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Hjá sjúklingum sem notuðu insúlín og/eða sulfonýlúrea í upphafi meðferðar samkvæmt meðferðaráætlun var tíðni alvarlegrar blóðsykurslækkunar 2,7% hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín og 2,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu; hjá sjúklingum sem notuðu ekki insúlín og/eða sulfonýlúrea í upphafi meðferðar var tíðni alvarlegrar blóðsykurslækkunar 1,0% hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín og 0,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðni staðfestrar brisbólgu var 0,3% hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín og 0,2% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

Í klínískum samanburðarránsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum var allt að 800 mg af sitagliptíni gefið í einum skammti. Í einni ránsókn með 800 mg skömmtum af sitagliptíni kom fram minniháttar lenging á QTc-bili sem ekki er talið hafa klíníska þýðingu. Engin reynsla er af stærri skömmtum en 800 mg í klínískum ránsóknum. Engar skammtaháðar klínískar aukaverkanir komu í ljós í fasa I fjölskammta ránsóknum, þar sem sitagliptín skammtur var allt að 600 mg á dag í allt að 10 daga og 400 mg á dag í allt að 28 daga.

Við ofskömmun, er mælt með hefðbundnum hjálparaðgerðum, t.d. að fjarlægja það efni sem ekki hefur frásogast úr meltingarveginum, hafa klínískt eftirlit með sjúklingnum (þ.á.m. að taka hjartalínurit) og veita hjálparmeðferð ef þess er þörf.

Skilun á sitagliptíni er takmörkuð. Í klínískum ránsóknum, voru u.þ.b. 13,5% af skammtinum fjarlægð með blóðskilun á 3 til 4 klukkustundum. Íhuga má langtíma blóðskilun ef klínísk ástæða er til. Ekki er vitað hvort sitagliptín skilst út með kviðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, dípeptidýl peptíðasa 4 (DPP-4) hemlar, ATC-flokkur: A10BH01.

#### Verkunaráttur

Sitagliptín tilheyrir flokki blóðsykurslækkandi lyfja til inntöku sem kallast dipeptíl peptíðasa 4 (DPP-4) hemlar. Bætt stjórnun á blóðsykri sem kom fram með þessu lyfi gæti tengst aukningu á gildum virkra hormóna í meltingarvegi. Hormón í meltingarvegi, þar á meðal glúkagon-líkt peptíð-1 (GLP-1) og glúkósaháð insúlínstýrifjölpeptíð (*glucose-dependent insulintropic peptide, GIP*), eru losuð frá þörmum yfir daginn, og gildi þeirra hækka eftir máltíð. Hormón í meltingarvegi eru hluti af innra kerfi sem taka þátt í lífeðlisfræðilegri stjórnun glúkósajafnvægis. Þegar þéttni glúkósa í blóði er eðlileg eða hækkuð, auka GLP-1 og GIP framleiðslu á insúlíni og losun frá betafrumum í briskirtli eftir innanfrumuboðleiðum þar sem hringtengt adenósínmonófosfat (*cyclic AMP*) kemur við sögu. Í dýraránsóknum með sykursýki af tegund 2 hefur verið sýnt fram á að meðferð með GLP-1 eða DPP-4 hemlum bætir næmni betafrumna fyrir glúkósa og örvar myndun og losun insúlíns. Hærrí insúlíngildi auka upptöku glúkósa í vefjum líkamans. Auk þess, dregur GLP-1 úr seytingu glúkagons frá alfafrumum í briskirtli. Lækkuð þéttni glúkagons og hærri insúlíngildi, lækka framleiðslu glúkósa í lifur, sem leiðir til lækunar á glúkósaþéttni í blóði. Áhrif GLP-1 og GIP eru glúkósaháð þannig að við lága glúkósaþéttni í blóði kemur ekki fram örvun á insúlínlosun og hindrun á glúkagonseytingu af völdum GLP-1. Það á bæði við um GLP-1 og GIP að örvun á insúlínlosun eykst þegar glúkósi fer yfir eðlilega þéttni. GLP-1 skerðir ekki eðlilega svörun glúkagons við blóðsykursfalli. Virkni GLP-1 og

GIP takmarkast af DPP-4 ensími, sem leiðir hratt til vatnsrofs á hormónum í meltingarvegi og myndun óvirkra efna. Sitagliptín kemur í veg fyrir vatnsrof hormóna í meltingarvegi af völdum DPP-4, og eykur þar með plasmabéttni á virku formi GLP-1 og GIP. Með því að auka gildi virkra hormóna í meltingarvegi, eykur sitagliptín insúlínlosun og lækkar glúkagongildi háð glúkósa. Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með blóðsykurhækkun leiddu þessar breytingar insúlín- og glúkagongilda til lægra hemóglóbíns A1c (HbA1c=langtímablóðsykur) og lægri glúkósaþéttni í blóði á fastandi maga og að lokinni máltíð. Glúkósaþéttur verkunarháttur sitagliptíns er annar en verkunarháttur súlfonýlúrealyfja sem auka insúlínseytingu, jafnvel þegar glúkósaþéttir eru lág, og geta valdið blóðsykursfalli hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og hjá eðlilegum einstaklingum. Sitagliptín er öflugur og mjög sértækur hemill ensímsins DPP-4 og hemur ekki hin nátengdu ensím DPP-8 og DPP-9, við lækningalega þéttni.

Í tveggja daga rannsókn á heilbrigðum einstaklingum, jók sitagliptín eitt sér þéttni virks GLP-1 en metformín eitt sér jók þéttni virks og heildar GLP-1 að svipuðu leyti. Samhliða gjöf sitagliptíns og metformíns hafði samlegðaráhrif á þéttni virks GLP-1. Sitagliptín, en ekki metformín, jók þéttni virks GIP.

### Verkun og öryggi

Í heild bætti sitagliptín blóðsykursstjórnun þegar það var gefið sem einlyfjameðferð eða notað í samsettri meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (sjá töflu 2).

Tvær rannsóknir voru gerðar til að meta verkun og öryggi einlyfjameðferðar með sitagliptíni. Meðferð með sitagliptíni 100 mg einu sinni á dag skilaði marktækt bættum HbA<sub>1c</sub> gildum, fastandi plasmaglúkósaþéttum og glúkósaþéttum 2 klukkustundum eftir máltíð, í samanburði við lyfleysu (önnur rannsóknin var 18 vikna og hin 24 vikna). Skráð var framför vísa fyrir starfsemi betafrumna, þ.m.t. HOMA-β-frumuvirknistuðulinn (*Homeostasis Model Assessment-β*), próinsúlín - insúlín hlutfall og mælingar á næmni betafrumna í margprófuðu matarþolsprófi (frequently-sampled meal tolerance test). Tíðni blóðsykursfalls sem sást hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín var svipuð og hjá þeim sem fengu lyfleysu. Í hvorugri rannsókninni jókst líkamsþyngd frá grunnlínu við sitagliptín meðferð, en örflítill minnkun varð á líkamsþyngd hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

100 mg sitagliptín einu sinni á dag bætti blóðsykursgildin umtalsvert, í samanburði við lyfleysu, í tveimur 24 vikna rannsóknum þar sem sitagliptín var gefið í samhliða meðferð með metformíni og einnig í rannsókn þar sem það var gefið með píoglitazóni. Breyting frá grunnlínu gildi líkamsþyngdar var svipuð hjá sjúklingum í meðferð með sitagliptíni og þeim sem fengu lyfleysu. Í þessum rannsóknum kom blóðsykursfall fram hjá svipuðum fjölda sjúklinga er fengu sitagliptín og hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Samanburðarrannsókn með lyfleysu sem tók 24 vikur var ætlað að meta verkun og öryggi sitagliptíns (100 mg einu sinni á dag) ásamt glímepíríði eingöngu eða glímepíríði ásamt metformíni. Með því að bæta sitagliptíni annaðhvort við glímepíríð eitt sér eða glímepíríð og metformín fengust marktækar bætur á blóðsykursgildum. Sjúklingar sem fengu sitagliptín þyngdust lítilsháttar samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

Samanburðarrannsókn með lyfleysu sem tók 26 vikur var ætlað að meta verkun og öryggi sitagliptíns (100 mg einu sinni á dag) ásamt samsetningu af píoglitazóni og metformíni. Með því að bæta sitagliptíni við píoglitazón og metformín fengust marktækt betri blóðsykursgildi. Breytingar á þyngd frá grunnlínu voru svipaðar fyrir sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með sitagliptíni miðað við þá sem fengu lyfleysu. Tíðni blóðsykursfalls var einnig svipuð hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín eða lyfleysu.

24 vikna samanburðarrannsókn við lyfleysu var ætlað að meta verkun og öryggi þegar sitagliptín (100 mg einu sinni á dag) var bætt við insúlín (stöðugan skammt í að minnsta kosti 10 vikur) með eða án metformíns (að minnsta kosti 1.500 mg). Hjá sjúklingum sem notuðu forblandað insúlín, var meðal dagsskammtur 79,9 ae/dag. Hjá sjúklingum sem notuðu ekki forblandað insúlín (miðlungs eða langvirkandi) insúlín var meðal dagsskammtur 44,3 ae/dag. Með því að bæta sitagliptíni við insúlíni



varð marktæk framför á blóðsykursviðmiðum. Ekki reyndist marktæk breyting frá grunnlínu á þyngd sjúklinga í hvorugum hópnum.

Í 24 vikna samanburðar þáttarannsókn með lyfleysu á upphafsmeðferð bætti sitaglíptín 50 mg tvisvar á dag ásamt metformíni (500 mg eða 1.000 mg tvisvar á dag) blóðsykur marktækt miðað við hvort lyf um sig í einlyfjameðferð. Lækkun á líkamsþyngd þegar sitaglíptín var gefið ásamt metformíni var svipuð og kom fram þegar metformín var gefið eitt sér eða lyfleysa; engin breyting kom fram frá grunnlínugildum hjá sjúklingum á sitaglíptíni einu sér. Tíðni blóðsykursfalls var svipuð hjá öllum meðferðarhópum.

**Tafla 2: Niðurstöður úr samanburðarrannsóknum með lyfleysu á langtímablóðsykri (HbA<sub>1c</sub>) í einlyfja og samsettri meðferð\***

Rannsókn	Meðalgrunnlínugildi HbA <sub>1c</sub> (%)	Meðalbreyting frá grunnlínugildi HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup>	Lyfleysuleiðrétt meðalbreyting á HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>‡</sup> (95 % CI)
<b>Rannsóknir á einlyfjameðferð</b>			
Sitaglíptín 100 mg einu sinni á dag <sup>§</sup> (N=193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,4)
Sitaglíptín 100 mg einu sinni á dag <sup>  </sup> (N=229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,6)
<b>Rannsóknir á samsettri meðferð</b>			
Sitaglíptín 100 mg einu sinni á dag til viðbótar yfirstandandi metformín meðferð <sup>  </sup> (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitaglíptín 100 mg einu sinni á dag til viðbótar yfirstandandi píoglitazón meðferð <sup>  </sup> (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)
Sitaglíptín 100 mg einu sinni á dag til viðbótar yfirstandandi glimepíríð meðferð <sup>  </sup> (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,3)
Sitaglíptín 100 mg einu sinni á dag til viðbótar yfirstandandi glimepíríð + metformín meðferð <sup>  </sup> (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitaglíptín 100 mg einu sinni á dag sem viðbót við yfirstandandi píoglitazón + metformín meðferð <sup>#</sup> (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,5)
Upphafsméðferð (tvisvar á dag) <sup>  </sup> : Sitaglíptín 50 mg + metformín 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8, -1,3)
Upphafsméðferð (tvisvar á dag) <sup>  </sup> : Sitaglíptín 50 mg + metformín 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,8)
Sitaglíptín 100 mg einu sinni á dag til viðbótar yfirstandandi insúlín (+/- metformín) meðferð <sup>  </sup> (N=305)	8,7	-0,6 <sup>  </sup>	-0,6 <sup>‡,  </sup> (-0,7, -0,4)

\* Allir sjúklingar sem fengu meðferð (greining samkvæmt meðferðaráætlun (*an intention-to-treat analysis*)).

<sup>†</sup> Greining meðaltals minnstu kvaðrata leiðrétt fyrir undangenginni meðferð við háum blóðsykri, og grunnlínugildi.

<sup>‡</sup> p<0,001 m.v. lyfleysu eða lyfleysu + samhliða meðferð.

<sup>§</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) í viku 18.

<sup>||</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) í viku 24.

# HbA<sub>1c</sub> (%) í viku 26.

¶ Greining meðaltals minnstu kvaðrata leiðrétt fyrir metformín notkun í heimsókn 1 (já/nei), insúlín notkun í heimsókn 1 (forblandað miðað við ekki forblandað [miðlungs- eða langvirkandi]), og grunnlínugildi. Ekki var marktækur munur á milliverkunum þegar meðferð var að hluta til samhliðameðferð (metformín og insúlín notkun) ( $p > 0,10$ ).

24 vikna rannsókn með virkum samanburði (metformín) var hönnuð til að meta verkun og öryggi sitagliptíns 100 mg einu sinni á dag (N=528) samanborið við metformín (N=522) hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun með mataræði og líkamsþjálfun og voru ekki á sykursýkismeðferð (höfðu ekki verið á meðferð í a.m.k. 4 mánuði). Meðalskammtur metformíns var um það bil 1.900 mg á dag. Lækkun á meðalgrunnlínugildi langtímablóðsykurs (HbA<sub>1c</sub>) sem var 7,2% var -0,43% fyrir sitagliptín og -0,57% fyrir metformín (greining á þýði sem meðhöndlað var samkvæmt rannsóknaráætlun (*per protocol analysis*)). Heildartíðni aukaverkana í meltingarvegi sem töldust lyfjatengdar voru 2,7% hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín samanborið við 12,6% hjá þeim sem fengu metformín. Ekki var marktækur munur á milli meðferðarhópa á tíðni blóðsykursfalls (sitagliptín 1,3%, metformín 1,9%). Líkamsþyngd minnkaði frá grunnlínugildi í báðum hópum (sitagliptín -0,6 kg, metformín -1,9 kg).

Í samanburðarrannsókn á verkun og öryggi þar sem sitagliptín 100 mg einu sinni á dag eða glipizíð (súlfonylúrealyf) var bætt við einlyfjameðferð með metformíni hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun, lækkaði sitagliptín langtímablóðsykur (HbA<sub>1c</sub>) svipað og glipizíð. Meðal glipizíð skammturinn sem notaður var í samanburðarhópnum var 10 mg á dag og u.þ.b. 40% sjúklinga þurfti glipizíðskammt sem var  $\leq 5$  mg/dag, meðan á rannsókninni stóð. Fleiri sjúklingar í sitagliptínhópnum urðu þó að hætta meðferð vegna skorts á verkun, en í glipizíð hópnum. Sjúklingar sem fengu sitagliptín léttust að meðaltali marktækt miðað við grunnlínugildi (-1,5 kg) en sjúklingar sem fengu glipizíð þyngdust marktækt (+1,1 kg). Í þessari rannsókn batnaði próinsúlín – insúlín hlutfallið (stuðullinn fyrir virkni insúlín uppbyggingar og losunar) í sitagliptín meðferð, en versnaði við glipizíð meðferð. Tíðni blóðsykursfalls í sitagliptín hópnum (4,9%) var marktækt lægri en hjá glipizíð hópnum (32,0%).

Samanburðarrannsókn með lyfleysu á 660 sjúklingum sem tók 24 vikur var ætlað að meta insúlínsparandi verkun og öryggi sitagliptíns (100 mg einu sinni á dag) sem bætt var við insúlín glargín með eða án metformíns (a.m.k. 1.500 mg) til að efla insúlínmeðferð. Grunnildi HbA<sub>1c</sub> var 8,74% og grunnildis insúlínskammtur var 37 a.e./dag. Sjúklingar fengu þau fyrirmæli að aðlaga insúlín glargín skammta með tilliti til gilda úr fastandi blóðsykursmælingum úr fingri. Í 24. viku var aukningin á insúlíndagsskammti 1 a.e./dag hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín en 24 a.e. hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Lækkun á HbA<sub>1c</sub> hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín og insúlín var -1,31% samanborið við -0,87% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og insúlín (með eða án metformíns), munurinn nam -0,45% [95% CI: -0,60; -0,29]. Tíðni blóðsykursfalls var 25,2% hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín og insúlín (með eða án metformíns) og 36,8% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og insúlín (með eða án metformíns). Mismunurinn var aðallega vegna hærri hlutfalls sjúklinga í lyfleysuhópnum sem upplifðu 3 eða fleiri tilfelli blóðsykursfalls (9,4 á móti 19,1%). Enginn munur var á tíðni alvarlegs blóðsykursfalls.

Rannsókn sem bar saman sitagliptín 25 mg eða 50 mg einu sinni á sólarhring og glipizíð 2,5 mg til 20 mg einu sinni á sólarhring var gerð hjá sjúklingum með miðlungs- og verulega skerta nýrnastarfsemi. Þessi rannsókn tók til 423 sjúklinga með langvarandi skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauksúlínarhraði  $< 50$  ml/mín). Eftir 54 vikur var meðal lækkun langtímablóðsykurs (HbA<sub>1c</sub>) frá grunnlínugildi -0,76% hjá sitagliptíni og -0,64% hjá glipizíði (greining á þýði sem meðhöndlað var samkvæmt rannsóknaráætlun (Per-Protocol Analysis)). Í þessari rannsókn var verkun og öryggi sitagliptíns metið við 25 mg eða 50 mg einu sinni á sólarhring en það reyndist oftast vera svipað því sem skoðað hafði verið í öðrum einlyfjarannsóknum hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Tíðni blóðsykursfalls hjá sitagliptín hópnum (6,2%) var marktækt lægri en hjá glipizíð hópnum (17,0%). Það var einnig marktækur munur á milli hópanna með tilliti til breytinga á líkamsþyngd frá grunnlínu (sitagliptín -0,6 kg; glipizíð +1,2 kg).

Önnur rannsókn bar saman sitagliptín 25 mg á sólarhring við glipizíð 2,5 mg til 20 mg á sólarhring hjá 129 sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í skilun. Eftir 54 vikur var meðal lækkun langtímablóðsykurs (HbA<sub>1c</sub>) frá grunnlínugildi -0,72% hjá sitagliptíni og -0,87% hjá glipizíði. Í þessari rannsókn var verkun og öryggi metið hjá sitagliptíni við 25 mg einu sinni á sólarhring en það var svipað og sást í öðrum einlyfjarannsóknum á sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Það var ekki marktækur munur á tíðni blóðsykursfalls milli meðferðarhópanna (sitagliptín 6,3%; glipizíð 10,8%).

Í annarri rannsókn sem tók til 91 sjúklings með sykursýki af tegund 2 og langvarandi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín), var öryggi og þol meðferðarinnar metið hjá sitagliptíni 25 mg eða 50 mg einu sinni á sólarhring og reyndist almennt sambærilegt miðað við lyfleysu. Að auki var meðal lækkun langtímablóðsykurs (HbA<sub>1c</sub>) (sitagliptín -0,59%; lyfleysa -0,18%) og fastandi plasmaglúkósa gilda (sitagliptín -25,5 mg/dl; lyfleysa -3,0 mg/dl), eftir 12 vikur, almennt svipuð og komið hafði fram í öðrum einlyfjarannsóknum hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

TECOS var slembuð rannsókn með 14.671 sjúklingi, með HbA<sub>1c</sub> ≥6,5 til 8,0% ásamt staðfestum hjarta- og æðasjúkdómi og fengu sitagliptín (7.332) 100 mg á sólarhring (eða 50 mg á sólarhring, ef eGFR var í upphafi meðferðar ≥30 og <50 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>) eða lyfleysu (7.339) sem viðbót við hefðbundna grunnmeðferð fyrir HbA<sub>1c</sub> og áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma, samkvæmt meðferðaráætlun. Sjúklingar með eGFR <30 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup> voru ekki teknir inn í rannsóknina. Rannsóknin náði til 2.004 sjúklinga ≥ 75 ára og 3.324 sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (eGFR <60 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>).

Meðan á rannsókninni stóð var áætlaður heildarmunur á meðaltali (SD) HbA<sub>1c</sub> hjá sitagliptín- og lyfleysuhópnum 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32, -0,27); p < 0,001.

Aðalendapunktur varðandi hjarta og æðar var samsettur úr fyrsta dauðsfalli af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt, slag sem ekki var banvænt eða sjúkrahúsinnlögn vegna óstöðugrar hjartaangar. Aukaendapunktur vegna hjarta og æða voru m.a. fyrsta dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt, fyrsta tilvik einstakra þátta í samsettum aðalendapunkti, dauðsfall af hvaða orsökum sem er og sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar.

Eftir eftirfylgni í 3 ár (miðgildi) kom í ljós að sitagliptín, sem viðbót við hefðbundna meðferð, jók ekki hættu á alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar eða hættu á sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar borið saman við hefðbundna meðferð án sitagliptíns hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (tafla 3).

**Tafla 3. Tíðni samsettra niðurstaðna varðandi hjarta og æðar og lykil aukaniðurstöður**

	Sitagliptín 100 mg		Lyfleysa		Áhættu- hlutfall (95% CI)	p-gildi <sup>†</sup>
	N (%)	Tíðni á hver 100 sjúklinga ár*	N (%)	Tíðni á hver 100 sjúklinga ár*		
<b>Greining á hópnum samkvæmt meðferðaráætlun</b>						
<b>Fjöldi sjúklinga</b>	7,332		7,339			
<b>Samsettur aðalendapunktur</b> (Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt, slag sem ekki var banvænt eða sjúkrahúsinnlögn vegna óstöðugrar hjartaangar)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	<0,001
<b>Samsettur aukaendapunktur</b> (Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt, heilablóðfall sem ekki var banvænt)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	<0,001
<b>Aukaniðurstöður</b>						
Dauðsfall af völdum hjarta- og	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-	0,711

æðasjúkdóma					1,19)	
Öll tilvik hjartadreps (banvæn og ekki banvæn)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Öll tilvik slags (banvæn og ekki banvæn)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Sjúkrahúsinnlögn vegna óstöðugrar hjartaangar	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Dauðsfall af hvaða orsökum sem er	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

\* Tíðni fyrir hver 100 sjúklingaár er reiknuð sem 100 x (heildarfjöldi sjúklinga með  $\geq 1$  tilfelli meðan á æskilegu útsetningartímabili stóð á heildar sjúklingaár við eftirfylgni).

<sup>†</sup> Byggt á Cox líkani lagskiptu eftir svæðum. Fyrir samsetta endapunkta samsvara p-gildi prófi á jafngildi þar sem leitast er við að sýna að áhættuhlutfall sé minna en 1,3. Fyrir alla aðra endapunkta samsvara p-gildi prófi á mismun á áhættuhlutfalli.

<sup>‡</sup> Greining á sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar var aðlöguð að sögu um hjartabilun við upphaf.

## Börn

Tvíblind rannsókn sem stóð yfir í 54 vikur var gerð til að meta öryggi og virkni sitagliptíns 100 mg einu sinni á sólarhring hjá börnum (10 til 17 ára) með sykursýki af tegund 2 sem höfðu ekki fengið blóðsykurslækkandi meðferð í að minnsta kosti 12 vikur (með HbA1c 6,5% til 10%) eða höfðu verið á stöðugum insúlínskammti í að minnsta kosti 12 vikur (með HbA1c 7% til 10%). Sjúklingum var slembiraðað til að fá annaðhvort sitagliptín 100 mg einu sinni á sólarhring eða lyfleysu í 20 vikur.

Meðalgildi HbA1c í upphafi var 7,5%. Meðferð með sitagliptíni 100 mg leiddi ekki til marktækrar bætingar á HbA1c í viku 20. Lækkun á HbA1c hjá sjúklingum sem fengu meðferð með sitagliptíni (N=95) var 0,0% samanborið við 0,2% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (N=95), mismunurinn var -0,2% (95% öryggisbil: -0,7; 0,3). Sjá kafla 4.2.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Þegar að heilbrigðir einstaklingar tóku inn 100 mg sitagliptín skammt, frásogaðist það hratt og hámarks plasmabéttni (miðgildi  $T_{max}$ ) átti sér stað 1-4 klst. eftir inntöku. Meðal plasma AUC sitagliptíns var 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{klst.}$ , hámarksbéttni 950 nM. Heildaraðgengi sitagliptíns er u.þ.b. 87%. Þar sem fiturík máltíð gefin samtímis sitagliptíni hefur ekki áhrif á lyfjahvörf þess, má gefa Sitagliptín Teva bæði með og án matar.

Plasma AUC sitagliptíns jókst í samræmi við skammtastærð. Þetta gilti ekki fyrir hámarksbéttni og þéttni eftir 24 klst. (hámarksbéttni jókst meira en hlutfall skammtaaukningar benti til og þéttni eftir 24 klst. jókst minna en skammtaaukning benti til).

### Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi var um 198 lítrar hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf á stökum 100 mg sitagliptín skammti í æð. Afturkræf binding sitagliptíns við plasmaprótein er lág (38%).

### Umbrot

Sitagliptín skilst aðallega óbreytt út með þvagi, og umbrot er minni háttar ferli. Um það bil 79% sitagliptíns útskilst óbreytt í þvagi.

Eftir inntöku á [<sup>14</sup>C]sitagliptín skammti skildust u.þ.b. 16% af geislavirkninni út sem umbrotsefni sitagliptíns í þvagi. Vottur af sex umbrotsefnum greindust, en ekki er búist við að efnin taki þátt í DPP-4 hemlavirkni sitagliptíns í plasma. *In vitro* rannsóknir sýndu að takmarkað umbrot sitagliptíns varð fyrir tilstilli aðalensímsins CYP3A4, með hjálp CYP2C8.

*In vitro* gögn sýndu að sitagliptín er ekki hemill CYP ísózýms CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eða 2B6, og örvar ekki CYP3A4 og CYP1A2.

### Brotthvarf

Þegar heilbrigðir einstaklingar tóku [<sup>14</sup>C]sitagliptín skammt, skildust u.þ.b 100% af geislavirka skammtinum út í hægðum (13%) og í þvagi (87%) innan einnar viku eftir lyfjagjöf. Sýnilegur helmingunartími eftir inntöku á 100 mg skammti af sitagliptíni var u.þ.b. 12,4 klukkustundir. Sitagliptín safnast aðeins fyrir í örliðu magni við endurtekna skammta. Nýrnaúthreinsun var u.þ.b. 350 ml/mín.

Brotthvarf sitagliptíns verður fyrst og fremst við nýrnaútskilnað og með virkri pípluseytingu. Sitagliptín er hvarfefni hOAT-3 (*human organic anion transporter-3*), sem tekur hugsanlega þátt í nýrnaútskilnaði sitagliptíns. Klínísk þýðing hOAT-3 í flutningi sitagliptíns hefur ekki verið staðfest. Sitagliptín er einnig hvarfefni p-glykópróteins, sem tekur hugsanlega einnig þátt í örvun á nýrnaúthreinsun sitagliptíns. Samt sem áður dró ciclosporín, sem er p-glykóprótein hemill, ekki úr nýrnaúthreinsun sitagliptíns. Sitagliptín er ekki hvarfefni fyrir flutningspróteinin OCT2, OAT1 eða PEPT1/2. *In vitro* reyndist sitagliptín ekki hamlá OAT3 (IC<sub>50</sub>=160 µM) eða p-glykóprótein miðluðum flutningi (allt að 250 µM) við þá plasmabéttni sem skiptir máli við meðferð. Í klínískri rannsókn hafði sitagliptín örliðu áhrif á plasmabéttni digoxíns, sem bendir til þess að sitagliptín geti verið vægur hemill p-glykópróteins.

### Sérstakir sjúklingahópar

Lyfjahlvörf sitagliptíns hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 voru almennt svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Opin rannsókn á einum skammti var gerð til að meta lyfjahlvörf lítilla sitagliptínskammta (50 mg) hjá sjúklingum með langvarandi skerta nýrnastarfsemi á mismunandi stigi, í samanburði við eðlilega og heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópnum. Rannsóknin náði til sjúklinga með vægt skerta, miðlungsskerta og verulega skerta nýrnastarfsemi, sem og til sjúklinga með nýrnabilun á lokastigi í blóðskilun. Þessu til viðbótar voru áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahlvörf sitagliptíns hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og vægt skerta, miðlungsskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi (þar með talin nýrnabilun á lokastigi) metin með lyfjahlvorfagreiningum á þýði.

AUC sitagliptíns í plasma jókst um það bil 1,2-falt hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði ≥ 60 til < 90 ml/mín) og um það bil 1,6-falt hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði ≥ 45 til < 60 ml/mín) samanborið við eðlilega heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópnum. Þar sem aukning á þessum skala er ekki klínískt marktæk er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá þessum sjúklingum.

AUC sitagliptíns í plasma jókst um það bil 2-falt hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði ≥ 30 til < 45 ml/mín) og um það bil 4-falt hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði < 30 ml/mín), þar með talið hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi í blóðskilun. Sitagliptín hvarf í tiltölulega litlum mæli við blóðskilun (13,5% við 3- til 4-klukkustunda blóðskilun sem byrjaði 4 klukkustundum eftir lyfjagjöf). Til að ná fram sömu plasmabéttni sitagliptíns og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi er ráðlagt að gefa sjúklingum með gaukulsíunarhraða < 45 ml/mín lægri skammta (sjá kafla 4.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta af sitagliptíni hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi ≤9). Engin klínísk reynsla liggur fyrir vegna sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi >9). En þar sem sitagliptín skilst aðallega út í gegnum nýrun er ekki búist við að verulega skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahlvörf sitagliptíns.

#### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun vegna aldurs. Aldur hafði ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf sitagliptíns á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum í niðurstöðum úr I og II stigs rannsóknum. Aldraðir einstaklingar (65 til 80 ára) voru með u.þ.b. 19% hærri plasmabéttni sitagliptíns en yngri einstaklingar.

## Börn

Lyfjahvörf sitaglíptíns (stakir 50 mg, 100 mg eða 200 mg skammtar) voru rannsökuð hjá börnum (10 til 17 ára) með sykursýki af tegund 2. Skammtaaðlagað AUC sitaglíptíns í plasma hjá þessu þýði var um það bil 18% lægra samanborið við fullorðna sjúklinga með sykursýki af tegund 2 sem fengu 100 mg skammt. Með hliðsjón af flötum tengslum lyfjahvarfa/lyfhrifa 50 mg og 100 mg skammta er ekki talið að um sé að ræða klínískt marktækan mun samanborið við fullorðna sjúklinga. Engar rannsóknir á sitaglíptíni hafa verið gerðar hjá börnum < 10 ára.

## Aðrir sjúklingahópar

Ekki þarf að breyta skömmtum vegna kyns, kynþáttar, eða líkamsþyngdarstuðuls (BMI). Þessir eiginleikar höfðu engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf sitaglíptíns á grundvelli samsettrar greiningar á lyfjahvarfagögnum úr fasa I og þýðisgreiningu á lyfjahvörfum samkvæmt gögnum úr fasa I og fasa II.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkun á nýru og lifur kom fram hjá nagdýrum við almenna útsetningu sem var 58 falt meiri en hjá mönnum, en engin áhrif sást við útsetningu sem var 19 falt meiri en hjá mönnum. Afbrigðileikar í framtönnum komu fram hjá rottum við 67 falda klíníska útsetningu. Engin áhrif sást við 58 falda skammta, byggt á 14 vikna rannsókn á rottum. Mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn, er ekki þekkt. Tímabundin meðferðartengd líkamseinkenni, sem sum hver benda til taugaeiturverkunar, m.a. öndun með opinn munn, munnvatnsmyndun, hvít froðukennd uppköst, ósamhæfðar vöðvahreyfingar, skjálfti, minnkuð virkni, og/eða álút staða komu fram hjá hundum þegar útsetning var u.þ.b. 23 föld klínísk útsetning fyrir menn. Að auki sást mjög smávægileg eða smávægileg beinagrindarvöðvahrörnun í vefjum við skammta sem leiddu til almennrar útsetningar sem var u.þ.b. 23 föld dagleg útsetning hjá mönnum. Engin áhrif sást við útsetningu sem var 6 föld klínísk útsetning.

Ekki hefur verið sýnt fram á erfðaeiturverkun sitaglíptíns í forklínískum rannsóknum. Sitaglíptín reyndist ekki krabbameinsvaldandi í músum. Hjá rottum kom fram aukin tíðni krabbameins í lifur og nýrnahettukirtilæxla við almenna útsetningu sem jafngilti 58 faldri útsetningu hjá mönnum. Þar sem sýnt hefur verið fram á samsvörun milli eiturverkunar á lifur og æxlismyndunar í lifur í rottum, var þessi aukna tíðni lifraræxla hjá rottum líklega vegna langvinnrar eiturverkunar á lifur við þennan stóra skammt. Vegna hárra öryggismarka (19 föld við þessi mörk skaðlausra áhrifa) eru þessar æxlisbreytingar ekki taldar skipta máli hjá mönnum.

Engar aukaverkanir á frjósemi komu fram hjá karlkyns og kvenkyns rottum sem fengu sitaglíptín fyrir og við þörun.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum komu engar aukaverkanir fram af völdum sitaglíptíns.

Þegar eiturverkun á æxlun var rannsökuð kom í ljós smávægileg meðferðartengd tíðniaukning aflögunar á rifbeinum (rifbein vantar, eru vanþroska eða bogin) hjá rottuungum við meiri almenna útsetningu en 29 falda útsetningu manna. Eiturverkanir á móður komu fram hjá kanínum við meira en 29 falda útsetningu manna. Vegna hárra öryggismarka bendir þetta ekki til marktækrar hættu fyrir menn. Sitaglíptín skilst í miklum mæli yfir í spenamjólk hjá rottum (mjólk/plasma hlutfall: 4:1).

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi  
Kalsíumhýdrogenfosfat  
Natríumkroskarmellósi

Magnesiumsterat

Töfluhúð:

Pólývínýlalkóhól, vatnsrofið að hluta

Makrógól 3350

Títantvíoxíð (E 171)

Talkúm

Gult járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

*Til viðbótar fyrir 25 mg töflur:*

Svart járnnoxíð (E172)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Ógegnsæjar OPA/Ál/PVC – ál þynnupakkningar,

ógegnsæjar PVC/PE/PVdC/PE/PVC – ál þynnupakkningar eða

gagnsæjar PVC/ACLAR/PVC – ál þynnupakkningar sem innihalda 14, 28, 28x1, 30, 50x1, 56, 56x1, 60, 84, 90, 98, 98x1, 100, 100x1, 120 og 120x1 töflur eða 14, 28, 56 og 98 töflur í dagatalspakkningum.

HDPE glös með PP loki með barnalæsingu og kísilgel þurrkefni sem innihalda 100 eða 250 töflur.

Glös sem innihalda 250 töflur eru til notkunar á sjúkrahúsum/lokuðum stofnunum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/16/085/01-03

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. október 2016.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. maí 2021.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

2. febrúar 2023.