

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tesavel 25 mg филмирани таблетки
Tesavel 50 mg филмирани таблетки
Tesavel 100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Tesavel 25 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа ситаглиптин фосфат монохидрат, еквивалентен на 25 mg ситаглиптин (sitagliptin).

Tesavel 50 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа ситаглиптин фосфат монохидрат, еквивалентен на 50 mg ситаглиптин (sitagliptin).

Tesavel 100 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа ситаглиптин фосфат монохидрат, еквивалентен на 100 mg ситаглиптин (sitagliptin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Tesavel 25 mg филмирани таблетки

Кръгла, розова филмирана таблетка с надпис "221" от едната страна.

Tesavel 50 mg филмирани таблетки

Кръгла, светло бежова филмирана таблетка с надпис "112" от едната страна.

Tesavel 100 mg филмирани таблетки

Кръгла, бежова филмирана таблетка с надпис "277" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни пациенти със захарен диабет тип 2, Tesavel е показан за подобряване на гликемичния контрол:

като монотерапия:

- при пациенти с незадоволителен контрол само чрез диета и упражнения и при които метформин е неподходящ поради противопоказания или непоносимост.

като двойна перорална терапия в комбинация с:

- метформин, когато с диета и упражнения, плюс прилаган самостоятелно метформин, не се постига задоволителен гликемичен контрол.
- сулфонилурейно производно когато с диета и упражнения, плюс максимална поносима доза сулфонилурейно производно самостоятелно, не се постига задоволителен

гликемичен контрол и когато метформин е неподходящ поради противопоказания или нетолерантност.

- пероксизомен пролифератор-активиран рецептор гама (PPAR γ) агонист (напр. тиазолидиндион), когато използването на PPAR γ агонист е подходящо и когато с диета и упражнения, плюс PPAR γ агонист, прилаган самостоятелно, не се постига задоволителен гликемичен контрол.

като тройна перорална терапия в комбинация с:

- сулфонилурейно производно и метформин, когато с диета и упражнения, плюс двойна терапия с тези лекарствени продукти, не се постига задоволителен гликемичен контрол.
- PPAR γ агонист и метформин, когато използването на PPAR γ агонист е подходящо и когато с диета и упражнения, плюс двойна терапия с тези лекарствени продукти, не се постига задоволителен гликемичен контрол.

Tesavel също е показан като допълнителна терапия към инсулин (със или без метформин), когато с диета и упражнения, плюс постоянна доза инсулин, не се постига задоволителен гликемичен контрол.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата е 100 mg ситаглиптин един път дневно. Когато се използва в комбинация с метформин и/или PPAR γ агонист, дозата на метформин и/или PPAR γ агониста не трябва да се променя, като Tesavel се прилага едновременно.

Когато Tesavel се използва в комбинация със сулфонилурейно производно или с инсулин, може да се обмисли по-ниска доза сулфонилурейно производно или инсулин, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точка 4.4).

Ако се пропусне доза Tesavel, трябва да се вземе незабавно, когато пациентът се сети. В един и същи ден не трябва да се взема двойна доза.

Tesavel може да се приема с или без храна.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Когато се обмисля използването на ситаглиптин в комбинация с друг антидиабетен лекарствен продукт, трябва да се проверят условията за използването му при пациенти с бъбречно увреждане.

При пациенти с бъбречно увреждане в лека степен (скорост на гломерулна филтрация [GFR] ≥ 60 до < 90 ml/min) не се налага корекция на дозата.

При пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен (GFR ≥ 45 до < 60 ml/min) не се налага корекция на дозата.

При пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен (GFR ≥ 30 до < 45 ml/min) дозата Tesavel е 50 mg веднъж дневно.

При пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен (GFR ≥ 15 до < 30 ml/min) или с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) (GFR < 15 ml/min), включително тези изискващи хемодиализа или перитонеална диализа, дозата Tesavel е 25 mg веднъж дневно. Лечението може да бъде приложено независимо от времето за диализа.

Преди започване на лечението с Tesavel и периодично след това се препоръчва оценка на бъбречната функция, тъй като е необходимо корекция на дозата на базата на бъбречната функция.

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на прилаганата доза при пациенти с леко до средно тежко чернодробно увреждане. Tesavel не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане и следва да се подхожда внимателно (вж. точка 5.2).

Обаче, тъй като ситаглиптин се елиминира основно чрез бъбреците, не се очаква тежкото чернодробно увреждане да повлияе върху фармакокинетиката на ситаглиптин.

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата в съответствие с възрастта.

Педиатрична популация

Ситаглиптин не трябва да се използва при деца и юноши на възраст от 10 до 17 години поради недостатъчна ефикасност. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2. Ситаглиптин не е проучван при педиатрични пациенти на възраст под 10 години.

Начин на приложение

Tesavel може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Tesavel не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

Остър панкреатит

Употребата на DPP-4 инхибитори е свързана с риск от развитие на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерния симптом на остър панкреатит: персистираща, много силна коремна болка. След прекратяване на ситаглиптин, се наблюдава отшумяване на панкреатита (със или без поддържащо лечение), но в много редки случаи е съобщавано за некротизиращ или хеморагичен панкреатит и/или смърт. Ако има съмнения за панкреатит, трябва да се прекрати приемът на Tesavel и други потенциално подозирани лекарствени продукти; ако се потвърди остър панкреатит, приемът на Tesavel не трябва да се възобновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Хипогликемия, когато се прилага в комбинация с други антихипергликемични лекарствени продукти

При клинични изпитвания, Tesavel като монотерапия и като част от комбинирана терапия с лекарствени продукти, за които е известно, че не причиняват хипогликемия (напр. метформин и/или PPAR γ агонист), съобщените нива на хипогликемия при ситаглиптин са сходни с тези при пациенти получавали плацебо. Хипогликемия е наблюдавана, когато ситаглиптин е използван в комбинация с инсулин или сулфониурейно производно. Следователно, за да се намали рискът от хипогликемия, трябва да се обмисли по-ниска доза сулфониурейно производно или инсулин (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Ситаглиптин се екскретира бъбречно. За да се достигнат плазмените концентрации на ситаглиптин, подобни на тези при пациенти с нормална бъбречна функция, при пациенти с GFR

< 45 ml/min се препоръчват по-ниски дози, както и при пациенти с ESRD, изискващи хемодиализа или перитонеална диализа (вж. точки 4.2 и 5.2).

Когато се обмисля използването на ситаглиптин в комбинация с друг антидиабетен лекарствен продукт, трябва да се проверят условията за използването му при пациенти с бъбречно увреждане.

Реакции на свръхчувствителност

Съобщени са постмаркетингови случаи на сериозни реакции на свръхчувствителност при пациенти, лекувани със ситаглиптин. Тези реакции включват анафилаксия, ангиоедем и ексфолиативни състояния на кожата, включително синдром на Stevens-Johnson. Тези реакции възникват през първите 3 месеца след започване на лечението, като някои случаи се съобщават след първата доза. Ако се подозира реакция на свръхчувствителност, приемът на Tesavel трябва да бъде прекратен. Трябва да бъдат оценени други потенциални причини за състоянието и да се започне алтернативно лечение на диабета.

Булозен пемфигOID

При пациенти, приемащи DPP-4 инхибитори, включително ситаглиптин, има постмаркетингови съобщения за булозен пемфигOID. Ако има съмнения за булозен пемфигOID, приемът на Tesavel трябва да се преустанови.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху ситаглиптин

Представените по-долу клинични данни предполагат, че рискът от клинично значими взаимодействия с едновременно прилагани лекарствени продукти е нисък.

In vitro проучванията показват, че основният ензим, отговорен за ограничения метаболизъм на ситаглиптин, е CYP3A4 при участието и на CYP2C8. При пациенти с нормална бъбречна функция, метаболизмът, включително чрез CYP3A4, играе малка роля в клирънса на ситаглиптин. Метаболизмът може да играе по-съществена роля в елиминирането на ситаглиптин при тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (ESRD). Поради тази причина е възможно мощни CYP3A4 инхибитори (като кетоконазол, итраконазол, ритонавир, кларитромицин) да променят фармакокинетиката на ситаглиптин при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или ESRD. Въздействието на мощните CYP3A4 инхибитори при наличие на бъбречно увреждане не е оценявано в клинично проучване.

In vitro проучванията на транспорта показват, че ситаглиптин е субстрат на р-гликопротеина и на транспортера на органични аниони-3 (OAT3). OAT3-медирият транспорт на ситаглиптин се потиска *in vitro* от пробенецид, макар че рискът от клинично значими взаимодействия се оценява като нисък. Едновременното приложение с OAT3 инхибитори не е оценявано *in vivo*.

Метформин: Едновременното, многократно приложение на доза от 1 000 mg метформин два пъти дневно с 50 mg ситаглиптин не променя значимо фармакокинетиката на ситаглиптин при пациенти с диабет тип 2.

Циклоспорин: Проведено е проучване за оценка ефекта на циклоспорина, мощен инхибитор на р-гликопротеин, върху фармакокинетиката на ситаглиптин. Едновременното приложение на еднократна перорална доза от 100 mg ситаглиптин и еднократна перорална доза от 600 mg циклоспорин повишава AUC и C_{max} на ситаглиптин съответно с приблизително 29 % и 68 %. Тези промени във фармакокинетиката на ситаглиптин не се приемат за клинично значими. Бъбречният клирънс на ситаглиптин не се променя значимо. Поради това, не се очакват значими взаимодействия с други р-гликопротеин инхибитори.

Ефекти на ситаглиптин върху други лекарствени продукти

Дигоксин: Ситаглиптин има слаб ефект върху плазмената концентрация на дигоксин. След прилагането на 0,25 mg дигоксин едновременно със 100 mg ситаглиптин дневно в продължение на 10 дни, плазмената AUC на дигоксин нараства средно с 11 %, а плазмената C_{max} средно с 18 %. Не се препоръчва коригиране на дозата дигоксин. В същото време, пациентите с риск от дигоксинова токсичност трябва да бъдат под наблюдение за такава, когато ситаглиптин и дигоксин се прилагат едновременно.

In vitro данните показват, че ситаглиптин не потиска и не индуцира CYP450 изoenзимите. В клинични проучвания ситаглиптин не променя значимо фармакокинетиката на метформин, глибурид, симвастатин, розиглитазон, варфарин или перорални контрацептиви, давайки *in vivo* данни за малка вероятност от предизвикване на взаимодействия със субстрати на CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 и транспортер на органични катиони (OCT). Ситаглиптин може да бъде слаб инхибитор на p-глицопротеина *in vivo*.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на ситаглиптин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Поради липсата на данни при хора Tesavel не трябва да се използва при бременност.

Кърмене

Не е известно дали ситаглиптин се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват, че ситаглиптин се екскретира в млякото. Tesavel не трябва да се използва при кърмене.

Фертилитет

Данните от проучвания при животни не предполагат влияние върху фертилитета на мъжки и женски плъхове при лечение със ситаглиптин. Липсват данни при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tesavel не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. В същото време при шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид, че са докладвани случаи на замаяване и сънливост.

В допълнение, пациентите трябва да се предупреждават за риска от хипогликемия, когато Tesavel се използва в комбинация със сулфонилурея или с инсулин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Съобщавани са сериозни нежелани реакции, включително панкреатит и реакции на свръхчувствителност. Съобщавана е хипогликемия в комбинация със сулфонилурея (4,7 %-13,8 %) и инсулин (9,6 %) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са посочени по-долу (Таблица 1) според системо-органна класификация и честота. По честота се определят като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Честота на нежеланите реакции установени по време на плацебо контролирани клинични проучвания при монотерапия със ситаглиптин и при постмаркетинговия опит

Нежелана реакция	Честота на нежеланата реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	
тромбоцитопения	Редки
Нарушения на имунната система	
реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични отговори ^{*,†}	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	
хипогликемия [†]	Чести
Нарушения на нервната система	
главоболие	Чести
замайване	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
интерстициална белодробна болест [*]	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	
запек	Нечести
повръщане [*]	С неизвестна честота
остър панкреатит ^{*,†,‡}	С неизвестна честота
фатален и нефатален хеморагичен и некротизиращ панкреатит ^{*,†}	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
пруритус [*]	Нечести
ангиоедем ^{*,†}	С неизвестна честота
обрив ^{*,†}	С неизвестна честота
уртикария ^{*,†}	С неизвестна честота
кожен васкулит ^{*,†}	С неизвестна честота
ексфолиативни кожни заболявания, включително синдром на Stevens-Johnson ^{*,†}	С неизвестна честота
булозен пемфигоид [*]	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
артралгия [*]	С неизвестна честота
миалгия [*]	С неизвестна честота
болка в гърба [*]	С неизвестна честота
артропатия [*]	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
нарушена бъбречна функция [*]	С неизвестна честота
остра бъбречна недостатъчност [*]	С неизвестна честота

^{*} Нежеланите реакции са идентифицирани по време на постмаркетинговото наблюдение.

[†] Вижте точка 4.4.

[‡] Вижте проучването за безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система TECOS по-долу.

Описание на избрани нежелани реакции

В допълнение към свързаните с лекарствения продукт нежелани реакции, описани по-горе, нежеланите реакции, съобщавани независимо от причинно-следствената връзка с лечението и възникващи при поне 5 % и повече от пациентите, лекувани със ситаглиптин, включват инфекция на горните дихателни пътища и назофарингит. Допълнителни нежелани реакции, съобщавани независимо от причинно-следствената връзка с лечението, които са възниквали

по-често при пациенти, лекувани със ситаглиптин (без да достигнат нива 5 %, но възникващи с честота > 0,5 % по-висока в групата със ситаглиптин в сравнение с контролната група), включват остеоартрит и болка в крайниците.

Някои нежелани реакции са наблюдавани по-често при проучвания за комбинирана употреба на ситаглиптин с други антидиабетни лекарствени продукти в сравнение с проучвания за монотерапия със ситаглиптин. Те включват хипогликемия (категория на честота „много чести“ с комбинация на сулфонилурейно производно и метформин), грип („чести“ с инсулин (със или без метформин)), гадене и повръщане („чести“ с метформин), подуване на корема („чести“ с метформин или пиоглитазон), запек („чести“ с комбинация на сулфонилурейно производно и метформин), периферен оток („чести“ с пиоглитазон или с комбинация на пиоглитазон и метформин), сънливост и диария („нечести“ с метформин) и сухота в устата („нечести“ с инсулин (със или без метформин)).

Педиатрична популация

В клинични изпитвания със ситаглиптин при педиатрични пациенти със захарен диабет тип 2 на възраст 10 до 17 години, профилът на нежеланите реакции е сравним с този, наблюдаван при възрастни.

Проучване за безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система TECOS

Изпитването, оценяващо сърдечно-съдовите резултати при лечение със ситаглиптин (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin, TECOS), включва 7 332 пациенти, лекувани със 100 mg ситаглиптин дневно (или 50 mg дневно, ако изходните стойности на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) са ≥ 30 и < 50 ml/min/1,73 m²), и 7 339 пациенти на плацебо в intention-to-treat (ITT) популацията. Двете лечения са добавени към обичайните грижи съгласно местните стандарти за HbA_{1c} и сърдечно-съдови рискови фактори. Общата честота на сериозните нежелани събития при пациенти, получаващи ситаглиптин, е сходна с тази при пациентите, получаващи плацебо.

В intention-to-treat популацията сред пациентите, които използват инсулин и/или сулфонилурей на изходно ниво, честотата на тежка хипогликемия е 2,7 % при пациентите, лекувани със ситаглиптин и 2,5 % при пациентите на плацебо; сред пациентите, които не използват инсулин и/или сулфонилурей на изходно ниво, честотата на тежка хипогликемия е 1,0 % при пациентите, лекувани със ситаглиптин и 0,7 % при пациентите на плацебо. Честотата на потвърдени събития, отдавани на панкреатит, е 0,3 % при пациентите, лекувани със ситаглиптин и 0,2 % при пациентите на плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

При контролирани клинични изпитвания със здрави индивиди се прилагат еднократни дози до 800 mg ситаглиптин. Минимално повишение на QTc, което не се счита за клинично значимо, се наблюдава при едно проучване с доза от 800 mg ситаглиптин. Няма опит с дози над 800 mg при клинични проучвания. При проучвания Фаза I с многократно прилагане, няма свързани с дозата клинични нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при ситаглиптин с дози до 600 mg дневно за периоди до 10 дни и 400 mg дневно за периоди до 28 дни.

В случай на предозиране е подходящо да се предприемат обикновените поддържащи мерки, като отстраняване на неабсорбиран материал от стомашно-чревния тракт, клинично наблюдение (включително и електрокардиограма) и при нужда започване на поддържащо лечение.

Ситаглиптин е слабо диализируем. При клинични проучвания приблизително 13,5 % от дозата се отстранява при продължаваща 3 до 4 часа хемодиализна сесия. При преценка за клинична необходимост може да се предприеме по-продължителна диализа. Не е известно дали ситаглиптин се диализира при перитонеална диализа

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидиабетни лекарства, инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4), АТС код: A10BH01.

Механизъм на действие

Tesavel е от класа на пероралните антихипергликемични продукти, наречени дипептидил пептидаза 4 (DPP-4) инхибитори. Подобреният гликемичен контрол, наблюдаван при този лекарствен продукт, най-вероятно се дължи на повишаване нивата на активните инкретин хормони. Инкретин хормоните, включително глюкагон-подобния пептид-1 (GLP-1) и глюкоза-зависимия инсулиноотропен полипептид (GIP), се освобождават от тънките черва през деня, като нивата им се повишават като отговор при хранене. Инкретините са част от ендогенна система, участваща във физиологичната регулация на глюкозната хомеостаза. Когато концентрациите на кръвната захар са нормални или повишени, GLP-1 и GIP повишават синтеза и освобождаването на инсулин от панкреатичните бета-клетки чрез вътреклетъчни сигнални вериги, включващи цикличен АМФ. Третирането с GLP-1 или с DPP-4 инхибитори на животински модели с диабет тип 2 демонстрира подобряване на реактивността на бета-клетките по отношение на глюкоза и стимулира биосинтеза и освобождаването на инсулин. При по-високи нива на инсулин, се подобрява поемането на глюкоза от тъканите. Освен това, GLP-1 намалява секрецията на глюкагон от панкреатичните алфа-клетки. Намалените концентрации на глюкагон, заедно с по-високите нива на инсулин, води до намаляване на продуцираната от черния дроб глюкоза, а от там и до намаляване нивата на кръвната захар. Ефектите на GLP-1 и GIP са глюкозозависими, така че когато концентрациите на кръвната захар са ниски, не се наблюдава стимулиране на инсулиново освобождаване и потискане на глюкагоновата секреция от GLP-1. При GLP-1 и при GIP, стимулирането на освобождаване на инсулин се покачва, когато глюкозата се повиши над нормалните концентрации. Освен това, GLP-1 не уврежда нормалния отговор на глюкагона при хипогликемия. Активността на GLP-1 и GIP се ограничава от DPP-4 ензима, който бързо хидролизира инкретин хормоните до неактивни продукти. Ситаглиптин предотвратява хидролизата на инкретин хормоните от DPP-4, с което повишава плазмените концентрации на активните форми на GLP-1 и GIP. Като повишава нивата на активния инкретин, ситаглиптин повишава освобождаването на инсулин и понижава нивата на глюкагон по глюкоза-зависим начин. При пациенти с диабет тип 2 с хипергликемия, тези промени в нивата на инсулин и глюкагон водят до намаляване на хемоглобин A_{1c} (HbA_{1c}) и по-ниски концентрации на глюкоза на гладно и след хранене. Глюкозозависимият механизъм на ситаглиптин се различава от механизма на сулфониуреите, които повишават секрецията на инсулин дори когато нивата на глюкоза са ниски и това може да доведе до хипогликемия при пациенти с диабет тип 2 и при нормални индивиди. Ситаглиптин е мощен и високо селективен инхибитор на ензима DPP-4 и не потиска близките ензими DPP-8 или DPP-9 в терапевтични концентрации.

При двудневно проучване на здрави лица, ситаглиптин, приложен самостоятелно, повишава активната GLP-1 концентрация, докато метформин, приложен самостоятелно, повишава активната и общата GLP-1 концентрация в сходна степен. Едновременно прилагане на ситаглиптин и метформин има адитивен ефект върху активната GLP-1 концентрация. Ситаглиптин, за разлика от метформин, повишава активната GIP концентрация.

Клинична ефикасност и безопасност

Като цяло, ситаглиптин подобрява гликемичния контрол, когато се използва като монотерапия или в комбинирано лечение при възрастни пациенти с диабет тип 2 (вж. Таблица 2).

Проведени са две проучвания за оценка на ефикасността и безопасността на ситаглиптин като монотерапия. Лечението със ситаглиптин в доза от 100 mg веднъж дневно като монотерапия дава значително подобрение по отношение на HbA_{1c}, плазмена глюкоза на гладно (FPG), и ниво на глюкозата 2 часа след хранене (2 часа PPG), в сравнение с плацебо в две проучвания, едното с 18- и другото с 24-седмична продължителност. Наблюдавано е подобрение на сурогатните маркери на функциониране на бета-клетката, в това число НОМА-β (Хомеостазен модел за оценка-β), съотношението на проинсулин към инсулин и показателите за реактивността на бета-клетките при теста за толерантност при често даване на храна. Наблюдаваната честота на хипогликемия при пациенти, третирани със ситаглиптин, е сходна с тази при плацебо. Телесното тегло в сравнение с изходните стойности не се повишава при лечение със ситаглиптин в нито едно от двете проучвания, в сравнение със слабо редуциране при пациентите, третирани с плацебо.

Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно осигурява значимо подобрение на гликемичните параметри в сравнение с плацебо при две 24-седмични проучвания за ситаглиптин като допълнително лечение, едното в комбинация с метформин и другото в комбинация с пиоглитазон. Промяната в телесно тегло спрямо изходното ниво е подобна при пациенти, лекувани със ситаглиптин и плацебо. При тези проучвания има подобна честота на хипогликемия, съобщена при пациенти, лекувани със ситаглиптин или плацебо.

24-седмично плацебо-контролирано клинично проучване е предназначено да оцени ефикасността и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно), прибавен към глимепирид самостоятелно или глимепирид в комбинация с метформин. Добавянето на ситаглиптин към глимепирид самостоятелно или глимепирид и метформин осигурява значително подобрение на гликемичните параметри. Пациентите, лекувани със ситаглиптин, имат слабо повишение на телесното тегло в сравнение с тези, получавали плацебо.

26-седмично плацебо-контролирано клинично проучване е предназначено да оцени ефикасността и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно), добавен към комбинация на пиоглитазон и метформин. Добавянето на ситаглиптин към пиоглитазон и метформин осигурява значителни подобрения на гликемичните параметри. Промяната в телесното тегло от изходно ниво е подобна на тази при пациенти, лекувани със ситаглиптин, в сравнение с плацебо. Честотата на хипогликемия също е подобна при пациентите, лекувани със ситаглиптин или плацебо.

24-седмично плацебо-контролирано клинично проучване е предназначено да оцени ефективността и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно) като допълнителна терапия към инсулин (при постоянна доза за най-малко 10 седмици) със или без метформин (най-малко 1 500 mg). При пациенти, приемащи предварително смесен инсулин, средната дневна доза е 70,9 U/дневно. При пациенти, приемащи инсулин, който не е смесен предварително (интермедиерен/дългодействащ) инсулин, средната дневна доза е 44,3 U/дневно. Добавянето на ситаглиптин към инсулин осигурява значително подобрение на гликемичните параметри. Няма значителна промяна в телесното тегло спрямо изходното ниво при двете групи.

При 24-седмично плацебо-контролирано факторално проучване на начално лечение, ситаглиптин 50 mg два пъти дневно в комбинация с метформин (500 mg или 1 000 mg два пъти дневно) се постига значително подобрение на гликемичните параметри в сравнение с всяка монотерапия. Намалението на телесното тегло при комбинацията ситаглиптин и метформин е подобно на това, наблюдавано при метформин самостоятелно или плацебо; няма промяна спрямо изходните стойности при пациенти на ситаглиптин самостоятелно. Честотата на хипогликемия е подобна сред лекуваните групи.

Таблица 2: Резултати за HbA_{1c} при проучвания с плацебо-контролирана монотерапия и комбинирано лечение*

Проучване	Средни стойности на изходно ниво HbA _{1c} (%)	Средна промяна спрямо изходно ниво HbA _{1c} (%) [†]	Коригирана, спрямо плацебо, средна промяна спрямо изходно ниво HbA _{1c} (%) [†] (95 % CI)
Проучвания с монотерапия			
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно [§] (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8, -0,4)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0, -0,6)
Проучвания с комбинирано лечение			
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с метформин (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с пиоглитазон (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с глимепирид (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с глимепирид + метформин (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с пиоглитазон + метформин [#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0, - 0,5)
Начално лечение (два пъти дневно) : ситаглиптин 50 mg + метформин 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)

Проучване	Средни стойности на изходно ниво HbA _{1c} (%)	Средна промяна спрямо изходно ниво HbA _{1c} (%) [†]	Коригирана, спрямо плацебо, средна промяна спрямо изходно ниво HbA _{1c} (%) [†] (95 % CI)
Начално лечение (два пъти дневно) : ситаглиптин 50 mg + метформин 1 000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с инсулин (+/- метформин) (N=305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 ^{‡,¶} (-0,7, -0,4)

* Популацията от всички лекувани пациенти (intention-to-treat анализ).

[†] Най-малките средни квадрати са коригирани спрямо статуса при преходното антихипергликемично лечение и стойността на изходно ниво.

[‡] p < 0.001 в сравнение с плацебо или плацебо + комбинирано лечение.

[§] HbA_{1c} (%) на 18-та седмица.

^{||} HbA_{1c} (%) на 24-та седмица.

[#] HbA_{1c} (%) на 26-та седмица.

[¶] Най-малките средни квадрати са коригирани спрямо употребата на метформин при визита 1 (да/не), употребата на инсулин при визита 1 (предварително смесен срещу такъв, който не е смесен предварително [интермедиерен или дългодействащ]) и изходна стойност. Взаимодействията при лечението по групи (употребата на метформин и инсулин) не са значими (p > 0,10).

24-седмично, контролирано с активно вещество (метформин) проучване, предназначено да оцени ефикасността и безопасността на 100 mg ситаглиптин веднъж дневно (N=528) в сравнение с метформин (N=522) при пациенти с незадоволителен гликемичен контрол от диета и упражнения, които не са на антихипергликемична терапия (прекъснали терапията в последните 4 месеца). Средната доза метформин е приблизително 1 900 mg на ден. Намалването на HbA_{1c} от средното изходно ниво 7,2 % е -0,43 % за ситаглиптин и -0,57 % за метформин (анализ съгласно протокола). Общата честота на стомашно-чревни нежелани реакции, считани за свързани с лекарството при пациенти, лекувани със ситаглиптин, е 2,7 % в сравнение с 12,6 % при пациенти, лекувани с метформин. Честотата на хипогликемия не се различава значимо между лекуваните групи (ситаглиптин 1,3 %; метформин 1,9 %). Телесното тегло в двете групи е намаляло спрямо изходното ниво (ситаглиптин -0,6 kg; метформин -1,9 kg).

При проучване за сравняване ефикасността и безопасността от добавяне на ситаглиптин 100 mg веднъж дневно или глипизид (сулфониуреино производно) при пациенти с неадекватен гликемичен контрол на монотерапия с метформин, ситаглиптин е подобен на глипизид по отношение намаляване на HbA_{1c}. Средната доза на глипизид, използвана в сравнителната група е 10 mg на ден, като по време на проучването приблизително 40 % от пациентите са се нуждаели от доза ≤ 5 mg на ден. Обаче, в групата на ситаглиптин поради липса на ефикасност повече пациенти са прекъснали, отколкото в групата на глипизид. Пациенти, лекувани със ситаглиптин, показват значително средно понижени телесно тегло спрямо изходното ниво в сравнение със значително повишение на теглото при пациенти, получаващи глипизид (-1,5 срещу +1,1 kg). В това проучване, отношението проинсулин към инсулин, което е маркер на ефективност на синтеза и освобождаване на инсулин, се подобрява при лечение със ситаглиптин и се влошава при лечение с глипизид. Честотата на хипогликемията в групата на ситаглиптин (4,9 %) е значително по-ниска, отколкото в групата на глипизид (32,0 %).

24-седмично плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 660 пациенти е предназначено да оцени ефикасността водеща до намаляване на инсулиновите дози и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно), когато е прибавен към инсулин гларжин със или без метформин (поне 1 500 mg) по време на интензифицирането на инсулиновата терапия. Изходната стойност на HbA_{1c} е 8,74 % и началната доза инсулин е 37 IU/дневно.

Пациентите са инструктирани да титрират тяхната доза инсулин гларжин въз основа на стойностите на кръвната захар на гладно, измерени чрез кръвен тест с убождане на пръста. На 24-та седмица, увеличаването на дневната доза инсулин е 19 IU/дневно при пациенти, лекувани със ситаглиптин и 24 IU/дневно при пациенти на плацебо. Понижаването на HbA_{1c} при пациенти, лекувани със ситаглиптин и инсулин (със или без метформин) е -1,31 % в сравнение с -0,87 % при пациенти, лекувани с плацебо и инсулин (със или без метформин), разлика от -0,45 % [95 % CI: -0,60; -0,29]. Честотата на хипогликемия е 25,2 % при пациенти, лекувани със ситаглиптин и инсулин (със или без метформин) и 36,8 % при пациенти, лекувани с плацебо и инсулин (със или без метформин). Разликата се дължи основно на по-високия процент пациенти в групата на плацебо, изпитали 3 или повече епизода на хипогликемия (9,4 спрямо 19,1 %). Няма разлика в честотата на тежка хипогликемия.

При пациенти със средно тежка до тежка форма на бъбречно увреждане е проведено проучване, сравняващо ситаглиптин в доза от 25 mg или 50 mg веднъж дневно спрямо глипизид в доза от 2,5 mg до 20 mg/дневно. В това проучване са включени 423 пациенти с хронично бъбречно увреждане (изчислена степен на гломерулна филтрация < 50 ml/min). След 54 седмици, средното намаление на HbA_{1c} спрямо изходното ниво е -0,76 % със ситаглиптин и -0,64 % с глипизид (анализ по протокол). В това проучване, профилът на ефикасност и безопасност на ситаглиптин в доза от 25 или 50 mg веднъж дневно е като цяло сходен с този, наблюдаван при други проучвания с монотерапия при пациенти с нормална бъбречна функция. Честотата на хипогликемия в групата на ситаглиптин (6,2 %) е значително по-ниска от тази в групата на глипизид (17,0 %). Има също така значителна разлика между групите по отношение на промяна на телесното тегло спрямо изходното ниво (ситаглиптин -0,6 kg; глипизид +1,2 kg).

Друго проучване, сравняващо ситаглиптин в доза от 25 mg веднъж дневно и глипизид в доза от 2,5 mg до 20 mg/дневно, е проведено при 129 пациенти с ESRD, които са на диализа. След 54 седмици, средното намаляване на HbA_{1c} спрямо изходното ниво е -0,72 % със ситаглиптин и -0,87 % с глипизид. В това проучване, профилът на ефикасност и безопасност на ситаглиптин с доза от 25 mg веднъж дневно е като цяло сходен с този, наблюдаван при други проучвания с монотерапия при пациенти с нормална бъбречна функция. Няма значима разлика в честотата на хипогликемия между лекуваните групи (ситаглиптин 6,3 %; глипизид 10,8 %).

В друго проучване, включващо 91 пациенти с диабет тип 2 и хронично бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min), безопасността и поносимостта на лечението със ситаглиптин в доза от 25 mg или 50 mg веднъж дневно като цяло са сходни с тези при плацебо. В допълнение, след 12 седмици, средното намаление на HbA_{1c} (ситаглиптин -0,59 %; плацебо -0,18 %) и FPG (ситаглиптин -25,5 mg/dl; плацебо -3,0 mg/dl) като цяло са подобни на тези при други проучвания с монотерапия при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 5.2).

TECOS е рандомизирано проучване при 14 671 пациенти в intention-to-treat популацията с HbA_{1c} ≥ 6,5 до 8,0 %, с установено сърдечно-съдово заболяване, които получават ситаглиптин (7 332) 100 mg дневно (или 50 mg дневно, ако изходните стойности на eGFR са ≥ 30 и < 50 ml/min/1,73 m²) или плацебо (7 339), добавени към обичайните грижи съгласно местните стандарти за HbA_{1c} и сърдечно-съдови рискови фактори. Пациенти с eGFR < 30 ml/min/1,73 m² не са включени в проучването. Изследваната популация включва 2 004 пациенти на възраст ≥ 75 години и 3 324 пациенти с бъбречно увреждане (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

По време на проучването, общата изчислена средна разлика (SD) в стойностите на HbA_{1c} между групите на ситаглиптин и плацебо е 0,29 % (0,01), 95 % CI (-0,32, -0,27); p < 0,001.

Първичната крайна точка по отношение на сърдечно-съдовата система е съставна от първата поява на сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт или хоспитализация поради нестабилна стенокардия. Вторичните крайни точки по отношение на сърдечно-съдовата система включват първата поява на сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт; първата поява на индивидуалните компоненти на първичната съставна; обща смъртност и хоспитализации поради застойна сърдечна недостатъчност.

След проследяване с медиана на продължителност от 3 години, ситаглиптин не повишава риска от големи нежелани сърдечно-съдови събития или риска от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, когато се добавя към обичайните грижи при пациенти с диабет тип 2 в сравнение с обичайните грижи без ситаглиптин (Таблица 3).

Таблица 3. Честоти на комбинирани сърдечно-съдови резултати и на ключови вторични резултати

	Ситаглиптин 100 mg		Плацебо		Коефициент на риска (95% CI)	p-стойност†
	N (%)	Честота на 100 пациенти*	N (%)	Честота на 100 пациенти *		
Анализ в Intention-to-Treat популацията						
Брой пациенти	7 332		7 339		0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Първична съставна крайна точка (Сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт или хоспитализация, поради нестабилна стенокардия)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
Вторична съставна крайна точка (Сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6		
Вторичен резултат						
Сърдечно-съдова смърт	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Всякакъв вид миокарден инфаркт (фатален и нефатален)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Всякакъв вид инсулт (фатален и нефатален)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Хоспитализация поради нестабилна стенокардия	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Смърт поради всякаква причина	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Хоспитализация, поради сърдечна недостатъчност‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Честотата на 100 пациентогодини е изчислена като $100 \times (\text{общия брой пациенти с } \geq 1 \text{ събитие по време на допустимия период на експозиция спрямо общия брой пациентогодини на проследяване})$.

† Въз основа на модел на Cox, стратифициран по регион. За съставните крайни точки, p-стойностите съответстват на тест за неинфериорност, търсещ да покаже, че коефициентът на риска е по-малък от 1,3. За всички други крайни точки p-стойностите съответстват на тест за разликите в коефициент на риска.

‡ Анализът на хоспитализацията поради сърдечна недостатъчност е коригиран за анамнеза за сърдечна недостатъчност на изходно ниво.

Педиатрична популация

Проведено е 54-седмично, двойносляпо проучване за оценка на ефикасността и безопасността на ситаглиптин 100 mg веднъж дневно при педиатрични пациенти (на възраст 10 до 17 години) с диабет тип 2, които не са на антихипергликемична терапия поне от 12 седмици (с HbA_{1c} 6,5% до 10%) или са на постоянна доза инсулин в продължение на най-малко 12 седмици (с HbA_{1c} 7% до 10%). Пациентите са рандомизирани на ситаглиптин 100 mg веднъж дневно или плацебо за период от 20 седмици.

Средната стойност на HbA_{1c} на изходно ниво е 7,5%. Лечението със ситаглиптин 100 mg не дава значително подобрение в HbA_{1c} след 20 седмици. Понижаването на HbA_{1c} при пациенти, лекувани със ситаглиптин (N=95) е 0,0% в сравнение с 0,2% при пациенти, третиран с плацебо (N=95), разлика от -0,2% (95% CI: -0,7; 0,3). Вижте точка 4.2.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на 100 mg доза на здрави индивиди, ситаглиптин бързо се абсорбира, с достигане на върхови плазмени концентрации (медиана T_{max}) 1 до 4 часа след дозирането, средна плазмена AUC на ситаглиптин 8,52 µM•hr, C_{max} 950 nM. Абсолютната бионаличност на ситаглиптин е приблизително 87 %. Тъй като приемането на ситаглиптин едновременно с богата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката, Tesavel може да се прилага с или без храна.

Плазмената AUC на ситаглиптин се повишава по доза-пропорционален модел.

Дозопрорционалност не е установена за C_{max} и C_{24часа} (C_{max} се повишава повече, отколкото при доза-пропорционален модел, а C_{24часа} се увеличава по-малко, отколкото при доза-пропорционален модел).

Разпределение

Средният обем на разпределение в стационарно състояние след еднократна интравенозна приложена доза от 100 mg ситаглиптин на здрави индивиди е приблизително 198 литра. Фракцията ситаглиптин, обратимо свързана с плазмените протеини, е ниска (38 %).

Биотрансформация

Ситаглиптин се елиминира основно непроменен с урината, а метаболизмът е второстепенен път. Приблизително 79 % от ситаглиптин се екскретира непроменен в урината.

След перорална доза [¹⁴C]ситаглиптин, приблизително 16 % от радиоактивността се екскретира като метаболити на ситаглиптин. На ниво следи са установени шест метаболита, които не се очаква да допринасят за плазмената DPP-4 инхибиторна активност на ситаглиптин. *In vitro* проучванията показват, че основният ензим, отговорен за ограничения метаболизъм на ситаглиптин, е CYP3A4 с участието и на CYP2C8.

In vitro данните показват, че ситаглиптин не е инхибитор на CYP изоензимите CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 или 2B6, и не е индуктор на CYP3A4 и CYP1A2.

Елиминиране

След приложение на перорална доза [¹⁴C]ситаглиптин на здрави индивиди, приблизително 100 % от приложената радиоактивност се елиминира с фекалиите (13 %) или урината (87 %) до една седмица след приложението на дозата. Привидният терминален t_{1/2} след 100 mg перорална доза ситаглиптин е приблизително 12,4 часа. Ситаглиптин се натрупва само минимално при многократно прилагане. Бъбречният клирънс е приблизително 350 ml/min.

Елиминирането на ситаглиптин става основно чрез бъбречна екскреция и включва активна тубулна секреция. Ситаглиптин е субстрат на човешки транспортер на органични аниони-3 (hOAT-3), който може би участва в бъбречното елиминиране на ситаглиптин. Клиничното значение на hOAT-3 в транспорта на ситаглиптин не е установено. Ситаглиптин е субстрат и на

р-гlikопротеин, който може би участва и в медирането на бъбречното елиминиране на ситаглиптин. В същото време циклоспорин, един р-гlikопротеин инхибитор, не намалява бъбречния клирънс на ситаглиптин. Ситаглиптин не е субстрат на OCT2 или OAT1 или PEPT1/2 транспортерите. *In vitro* ситаглиптин не потиска OAT3 ($IC_{50}=160\text{ }\mu\text{M}$) или р-гlikопротеин (до $250\text{ }\mu\text{M}$) медирания транспорт в терапевтично релевантни плазмени концентрации. При клинично проучване ситаглиптин има малък ефект върху плазмените концентрации на дигоксин, което показва, че ситаглиптин може да е слаб инхибитор на р-гlikопротеин.

Характеристика при пациентите

Фармакокинетиката на ситаглиптин е като цяло сходна при здрави индивиди и пациенти с диабет тип 2.

Бъбречно увреждане

Проведено е отворено проучване при еднократно приложение за оценка на фармакокинетиката на намалена доза ситаглиптин (50 mg) при пациенти с различна степен на хронично бъбречно увреждане в сравнение със здрави контроли. Проучването включва пациенти с бъбречно увреждане в лека, умерена или тежка степен, както и пациенти с ESRD на хемодиализа. Освен това, ефектите на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на ситаглиптин при пациенти с диабет тип 2 и бъбречно увреждане в лека, умерена или тежка степен (включително ESRD), са оценени чрез популационни фармакокинетични анализи.

В сравнение със здрави контроли, плазмената AUC на ситаглиптин се повишава с приблизително 1,2 пъти при пациенти с бъбречно увреждане в лека степен ($GFR \geq 60$ до $< 90\text{ ml/min}$) и съответно 1,6 пъти при пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен ($GFR \geq 45$ до $< 60\text{ ml/min}$). Тъй като размерът на повишението не е клинично значим, не се налага коригиране на дозата при тези пациенти.

Плазмената AUC на ситаглиптин се повишава приблизително 2 пъти при пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен ($GFR \geq 30$ до $< 45\text{ ml/min}$) и приблизително 4 пъти при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен ($GFR < 30\text{ ml/min}$), включително при пациенти с ESRD на хемодиализа. Ситаглиптин се отстранява слабо при хемодиализа (13,5 % за 3- до 4-часова хемодиализна сесия започваща 4 часа след приложението) За да се достигнат плазмени концентрации на ситаглиптин, подобни на тези при пациенти с нормална бъбречна функция, при пациенти с $GFR < 45\text{ ml/min}$ се препоръчват по-ниски дози (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата Tesavel при пациенти с леко или средно тежко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh ≤ 9). Няма клиничен опит с пациенти с тежко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh > 9). В същото време, тъй като ситаглиптин се елиминира основно бъбречно, не се очаква тежкото чернодробно увреждане да повлияе върху фармакокинетиката на ситаглиптин.

Пациенти в старческа възраст

Не се налага корекция на дозата в зависимост от възрастта. Възрастта не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ситаглиптин както е видно от данните от фармакокинетичен популационен анализ Фаза I и Фаза II. Индивидите в старческа възраст (65 до 80 години) имат приблизително 19 % по-високи плазмени концентрации на ситаглиптин в сравнение с по-млади индивиди.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ситаглиптин (единична доза 50 mg, 100 mg или 200 mg) е изследвана при педиатрични пациенти (на възраст 10 до 17 години) с диабет тип 2. При тази популация, AUC на ситаглиптин в плазмата, коригирана спрямо дозата, е приблизително 18% по-ниска отколкото при възрастни пациенти с диабет тип 2 при доза 100 mg. Това не се счита за клинично значима разлика в сравнение с възрастни пациенти въз основа на непроменящо се съотношение ФК/ФД между дозите от 50 mg и 100 mg. Не са провеждани проучвания със ситаглиптин при педиатрични пациенти на възраст <10 години.

Други характеристики на пациентите

Не се налага корекция на дозата в зависимост от пол, раса или индекс на телесна маса (BMI). Тези характеристики нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ситаглиптин според комбинирания анализ на фармакокинетичните данни от проучвания Фаза I и популационен фармакокинетичен анализ на данните от проучвания Фаза I и Фаза II.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бъбречна и чернодробна токсичност се наблюдава при гризачи при стойности на системна експозиция 58 пъти по-висока от нивото на експозицията при хора, а нивото без ефект е определено на 19 пъти по-високо от това при хора. Аномалии на резците се наблюдават при плъхове при нива на експозиция 67 пъти по-високи от нивото на клинична експозиция; нивото, при което няма подобен ефект е определено на 58 пъти по-високо, съгласно резултатите от 14-седмично проучване при плъхове. Значението на тази находка при хора не е известно. Транзиторни, свързани с лечението физически прояви, някои от които предполагат наличието на неврологична токсичност, като дишане с отворена уста, саливация, емезис на бяла пяна, атаксия, треперене, намалена активност и/или изгърбена поза се наблюдават при кучета при нива на експозиция приблизително 23 пъти по-високи от нивото на клинична експозиция. Освен това, много лека до лека костно-мускулна дегенерация се наблюдава и хистологично при дози, даващи нива на системна експозиция приблизително 23 пъти по-високи от нивото на експозиция при хора. При тези резултати, нивото без подобен ефект е при експозиция 6-кратно по-висока от нивото на клинична експозиция.

Ситаглиптин не е показал генотоксичност в хода на предклинични проучвания. Ситаглиптин не е бил канцерогенен за мишки. При плъхове има повишена честота на чернодробни аденоми и карциноми при нива на системна експозиция, 58 пъти по-високи от тези при хора. Тъй като е установено, че хепатотоксичността корелира с индуцирането на чернодробна неоплазия при плъхове, тази повишена честота на чернодробни тумори при плъховете е вероятно вторична, следствие от хронична хепатотоксичност при тази висока доза. Поради високата граница на безопасност (19-пъти при това ниво без ефект), тези неопластични промени не се считат релевантни за хора.

Няма нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове получили ситаглиптин преди и по време на чифтосване.

При проучване върху пре-/постнаталното развитие на плъхове ситаглиптин не показва нежелани реакции.

Проучванията върху репродуктивната токсичност показват наличието на свързана с лечението, леко увеличена честота на малформации на ребра на фетуса (липсващи, хипопластични и плаващи ребра) при поколенията на плъхове при нива на системна експозиция повече от 29 пъти по-високи от тези при хора. Токсичност на майката се наблюдава при зайци при нива повече от 29 пъти по-високи от нивата на експозиция при хора. Поради високата граница на безопасност, тези находки не предполагат съществуването на съответен риск за репродуктивността при хора. Ситаглиптин се секретира в значими количества в млякото на кърмещи плъхове (отношение кърма/плазма: 4:1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

микрокристална целулоза (E460)

калциев хидрогенфосфат, безводен (E341)

кроскармелоза натрий (E468)

магнезиев стеарат (E470b)
натриев стеарилфумарат
пропил галат

Филмово покритие:

поли(винилов алкохол)
макрогол 3350
талк (E553b)
титанов диоксид (E171)
червен железен оксид (E172)
жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Непрозрачни блистери (PVC/PE/PVDC и алуминий). Опаковки по 14, 28, 30, 56, 84, 90 или 98 филмирани таблетки и 50 x 1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Tesavel 25 mg филмирани таблетки

EU/1/07/435/001
EU/1/07/435/002
EU/1/07/435/003
EU/1/07/435/004
EU/1/07/435/005
EU/1/07/435/006
EU/1/07/435/019
EU/1/07/435/020

Tesavel 50 mg филмирани таблетки

EU/1/07/435/007
EU/1/07/435/008
EU/1/07/435/009
EU/1/07/435/010
EU/1/07/435/011
EU/1/07/435/012
EU/1/07/435/021
EU/1/07/435/022

Tesavel 100 mg филмирани таблетки

EU/1/07/435/013
EU/1/07/435/014
EU/1/07/435/015
EU/1/07/435/016
EU/1/07/435/017
EU/1/07/435/018
EU/1/07/435/023
EU/1/07/435/024

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 януари 2008 г.

Дата на последно подновяване: 20 септември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tesavel 25 mg филмирани таблетки
ситаглиптин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа ситаглиптин фосфат монохидрат, еквивалентен на 25 mg ситаглиптин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
50 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/435/001 14 филмирани таблетки
EU/1/07/435/002 28 филмирани таблетки
EU/1/07/435/019 30 филмирани таблетки
EU/1/07/435/003 56 филмирани таблетки
EU/1/07/435/004 84 филмирани таблетки
EU/1/07/435/020 90 филмирани таблетки
EU/1/07/435/005 98 филмирани таблетки
EU/1/07/435/006 50 x1 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Тесавел 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tesavel 25 mg таблетки
ситаглиптин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tesavel 50 mg филмирани таблетки
ситаглиптин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа ситаглиптин фосфат монохидрат еквивалентен на 50 mg ситаглиптин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
50 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/435/007 14 филмирани таблетки
EU/1/07/435/008 28 филмирани таблетки
EU/1/07/435/021 30 филмирани таблетки
EU/1/07/435/009 56 филмирани таблетки
EU/1/07/435/010 84 филмирани таблетки
EU/1/07/435/022 90 филмирани таблетки
EU/1/07/435/011 98 филмирани таблетки
EU/1/07/435/012 50 x 1 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Тесавел 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tesavel 50 mg таблетки
ситаглиптин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tesavel 100 mg филмирани таблетки
ситаглиптин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа ситаглиптин фосфат монохидрат еквивалентен на 100 mg ситаглиптин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
50 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/435/013 14 филмирани таблетки
EU/1/07/435/014 28 филмирани таблетки
EU/1/07/435/023 30 филмирани таблетки
EU/1/07/435/015 56 филмирани таблетки
EU/1/07/435/016 84 филмирани таблетки
EU/1/07/435/024 90 филмирани таблетки
EU/1/07/435/017 98 филмирани таблетки
EU/1/07/435/018 50 x 1 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Тесавел 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tesavel 100 mg таблетки
ситаглиптин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Tesavel 25 mg филмирани таблетки
Tesavel 50 mg филмирани таблетки
Tesavel 100 mg филмирани таблетки
ситаглиптин (sitagliptin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tesavel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tesavel
3. Как да приемате Tesavel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tesavel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tesavel и за какво се използва

Tesavel съдържа активното вещество ситаглиптин, което е представител на клас лекарства, наричани ДПП-4 инхибитори (дипептидил пептидаза-4 инхибитори), които намаляват нивата на кръвната захар при възрастни пациенти със захарен диабет тип 2.

Това лекарство помага да се повишат нивата на инсулина, произведен след хранене и да се намали нивото на произвежданата в организма захар.

Вашият лекар Ви е предписал това лекарство, за да Ви помогне да намалите нивото на своята кръвна захар, което е твърде високо поради това, че имате диабет тип 2. Това лекарство може да се използва самостоятелно или в комбинация с определени други лекарства (инсулин, метформин, сулфонилурейни производни или глитазони), които намаляват кръвната захар, които Вие може вече да приемате за лечение на диабета едновременно с план за диета и физически упражнения.

Какво представлява диабет тип 2?

Диабет тип 2 е състояние, при което Вашият организъм не произвежда достатъчно инсулин, а инсулинът произвеждан от Вашия организъм, не действа така добре както би трябвало. Освен това организмът Ви може да произвежда твърде много захар. При това положение, захарта (глюкозата) се натрупва в организма. Това може да причини сериозни медицински проблеми като сърдечно заболяване, бъбречно заболяване, слепота и ампутация.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tesavel

Не приемайте Tesavel

- ако сте алергични към ситаглиптин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

При пациенти, получаващи Tesavel, са съобщавани случаи на възпаление на панкреаса (панкреатит) (вижте точка 4).

Ако получите мехури по кожата, това може да е признак на състояние, наречено булозен пемфигоид. Вашият лекар може да Ви посъветва да спрете приема на Tesavel.

Говорете с Вашия лекар, ако имате или сте имали:

- заболяване на панкреаса (като панкреатит)
- камъни в жлъчния мехур, алкохолна зависимост или много високи нива на триглицериди (вид мазнини) в кръвта. Тези заболявания могат да повишат вероятността да получите панкреатит (вижте точка 4).
- диабет тип 1
- диабетна кетоацидоза (усложнение на диабета, характеризиращо се с високо ниво на кръвната захар, бърза загуба на тегло, гадене или повръщане)
- никакви проблеми с бъбреците – преди или сега
- алергична реакция към Tesavel (вижте точка 4)

Малко вероятно е това лекарство да доведе до ниски нива на кръвната захар, тъй като то не действа, когато нивото на кръвната Ви захар е ниско. Все пак, когато това лекарство се използва в комбинация със сулфонилурейно лекарство или с инсулин може да настъпи състояние на ниски нива на кръвната захар (хипогликемия). Вашият лекар може да намали дозата на Вашето сулфонилурейно лекарство или инсулин.

Деца и юноши

Деца и юноши под 18 години не трябва да използват това лекарство. То не е ефективно при деца и юноши на възраст между 10 и 17 години. Не е известно дали това лекарство е безопасно и ефективно, когато се използва при деца на възраст под 10 години.

Други лекарства и Tesavel

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Информирайте Вашия лекар, особено ако приемате дигоксин (лекарство, използвано за лечение на неравномерен сърдечен ритъм и други сърдечни проблеми). Може да се наложи да се провери нивото на дигоксин в кръвта Ви, ако го приемате едновременно с Tesavel.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Не трябва да приемате това лекарство по време на бременност.

Не е известно дали това лекарство преминава в кърмата. Не трябва да приемате това лекарство, ако кърмите или планирате да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това са съобщавани случаи на замаяване и сънливост, които може да повлияят Вашата способност за шофиране или работа с машини.

Приемът на това лекарство в комбинация с лекарства, наречени сулфонилурейни производни или с инсулин може да причини хипогликемия, която може да повлияе Вашата способност да шофирате и използвате машини, или да работите без безопасна опора за краката.

Tesavel съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Tesavel

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната препоръчителна доза е:

- една филмирана таблетка от 100 mg
- веднъж дневно
- през устата

Ако имате проблеми с бъбреците, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниски дози (като 25 mg или 50 mg).

Можете да приемате това лекарство със или без храна и напитки.

Вашият лекар може да Ви предпише това лекарство самостоятелно или с определени други лекарства, които намаляват кръвната захар.

Диетата и упражненията могат да помогнат на Вашия организъм да използва захарта по-добре. Докато приемате Tesavel е важно да сте на диета и упражнения, препоръчани от Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tesavel

Ако сте приели повече от предписаната доза от това лекарство, незабавно уведомете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Tesavel

Ако сте пропуснали една доза, вземете я веднага щом се сетите. Ако не се сетите преди да дойде време за следващата доза, пропуснете забравената доза и се върнете към редовната схема на прием. Не вземайте двойна доза от това лекарство.

Ако сте спрели приема на Tesavel

Продължавайте да приемате това лекарство толкова дълго, колкото Ви е предписал Вашият лекар, за да може да продължите да контролирате своята кръвна захар. Не трябва да спирате приема на това лекарство, без да се консултирате първо с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

ПРЕКРАТЕТЕ приема на Tesavel и незабавно се свържете с Вашия лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции:

- силна и постоянна болка в корема (областта на стомаха), която може да стига до гърба, със или без гадене и повръщане, тъй като това може да са признаци на възпален панкреас (панкреатит).

Ако имате сериозна алергична реакция (с неизвестна честота), включително обрив, уртикария, мехури по кожата/белеща се кожа и подуване на лицето, устните, езика и гърлото, което може да

предизвика затруднение в дишането или гълтането, прекратете приема на това лекарство и веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да Ви предпише лекарство за лечение на алергичната Ви реакция и друго лекарство за Вашия диабет.

Някои пациенти, при добавяне на ситаглиптин към метформин, получават следните нежелани реакции:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души): ниска кръвна захар, гадене, газове, повръщане

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души): болка в стомаха, диария, запек, сънливост

Някои пациенти получават различни видове стомашен дискомфорт, когато започнат комбинацията ситаглиптин и метформин едновременно (честотата е „чести“).

Някои пациенти, при приемане на ситаглиптин в комбинация със сулфонилурейно производно и метформин, получават следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души): ниски нива на кръвната захар

Чести: запек

Някои пациенти, при приемане на ситаглиптин и пиоглитазон, получават следните нежелани реакции:

Чести: газове, подуване на ръцете или краката

Някои пациенти получават следните нежелани реакции, докато приемат ситаглиптин в комбинация с пиоглитазон и метформин:

Чести: подуване на ръцете или краката

Някои пациенти получават следните нежелани реакции, докато приемат ситаглиптин в комбинация с инсулин (със или без метформин):

Чести: грип

Нечести: сухота в устата

Някои пациенти получават следните нежелани реакции, докато приемат ситаглиптин самостоятелно при клинични проучвания или в периода след разрешаване за употреба при самостоятелен прием и/или с други антидиабетни лекарства:

Чести: ниска кръвна захар, главоболие, инфекция на горните дихателни пътища, запушен или течащ нос и възпалено гърло, остеоартрит, болка в ръцете или краката

Нечести: замаяване, запек, сърбеж

Редки: намален брой тромбоцити

С неизвестна честота: проблеми с бъбреците (понякога налагащи диализа), повръщане, ставна болка, мускулна болка, болка в гърба, интерстициална белодробна болест, булозен пемфигоид (вид мехури по кожата)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tesavel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25 °C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tesavel

- Активното вещество е ситаглиптин:
 - Всяка Tesavel 25 mg филмирана таблетка (таблетка) съдържа ситаглиптин фосфат монохидрат, еквивалентен на 25 mg ситаглиптин.
 - Всяка Tesavel 50 mg филмирана таблетка (таблетка) съдържа ситаглиптин фосфат монохидрат, еквивалентен на 50 mg ситаглиптин.
 - Всяка Tesavel 100 mg филмирана таблетка (таблетка) съдържа ситаглиптин фосфат монохидрат, еквивалентен на 100 mg ситаглиптин.
- Другите съставки са:
 - Ядро на таблетката: микрокристална целулоза (E460), калциев хидрогенфосфат, безводен (E341), кроскармелоза натрий (E468), магнезиев стеарат (E470b), натриев стеарилфумарат и пропил галат.
 - Филмово покритие: поли(винилов алкохол), макрогол 3350, талк (E553b), титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172) и жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Tesavel и какво съдържа опаковката

- Tesavel 25 mg филмирани таблетки са кръгли, розови филмирани таблетки с надпис “221” от едната страна.
- Tesavel 50 mg филмирани таблетки са кръгли, светлобежови филмирани таблетки с надпис “112” от едната страна.
- Tesavel 100 mg филмирани таблетки са кръгли, бежови филмирани таблетки с надпис “277” от едната страна.

Непрозрачни блистери (PVC/PE/PVDC и алуминий). Опаковки по 14, 28, 30, 56, 84, 90 или 98 филмирани таблетки и 50 x 1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32 (0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél: +32 (0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Almirall, S.A.
Tel: +34 93 291 30 00
info.spain@almirall.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.