

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xelevia 25 mg filmovertukne tabletter  
Xelevia 50 mg filmovertukne tabletter  
Xelevia 100 mg filmovertukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Xelevia 25 mg filmovertukne tabletter

Hver tablet indeholder sitagliptin-phosphatmonohydrat, svarende til 25 mg sitagliptin.

### Xelevia 50 mg filmovertukne tabletter

Hver tablet indeholder sitagliptin-phosphatmonohydrat, svarende til 50 mg sitagliptin.

### Xelevia 100 mg filmovertukne tabletter

Hver tablet indeholder sitagliptin-phosphatmonohydrat, svarende til 100 mg sitagliptin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

### Xelevia 25 mg filmovertukne tabletter

Rund, lyserød, filmovertrukken tablet mærket med "221" på den ene side.

### Xelevia 50 mg filmovertukne tabletter

Rund, lys beige, filmovertrukken tablet mærket med "112" på den ene side.

### Xelevia 100 mg filmovertukne tabletter

Rund, beige, filmovertrukken tablet mærket med "277" på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Til voksne patienter med type 2-diabetes mellitus. Xelevia er indiceret til at forbedre den glykæmiske kontrol:

som **monoterapi**:

- hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret ved diæt og motion alene, og når metformin ikke er hensigtsmæssigt pga. kontraindikationer eller intolerance.

som **dual oral behandling** sammen med:

- metformin, i de tilfælde hvor diæt og motion plus metformin alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.
- et sulfonylurinstof, når diæt og motion plus maksimal tolereret dosis af et sulfonylurinstof alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol og når metformin ikke er hensigtsmæssigt pga. af kontraindikationer eller intolerance.

- en peroxisom proliferator-aktiveret receptor-gamma (PPAR $\gamma$ )-agonist (dvs. et glitazon), når anvendelse af en PPAR $\gamma$ -agonist er hensigtsmæssig, og når diæt og motion plus PPAR $\gamma$ -agonisten alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.

som **tripel oral behandling** sammen med:

- et sulfonylurinstof og metformin, når diæt og motion plus dual behandling med disse lægemidler ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.
- en PPAR $\gamma$ -agonist og metformin, når anvendelse af en PPAR $\gamma$ -agonist er hensigtsmæssig, og når diæt og motion plus dual behandling med disse lægemidler ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.

Xelevia er også indiceret som tillægsbehandling til insulin (med eller uden metformin), når diæt og motion plus stabil dosering af insulin ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.

## 4.2 Dosering og administration

### Dosering

Dosis er 100 mg sitagliptin en gang dagligt. Ved anvendelse sammen med metformin og/eller en PPAR $\gamma$ -agonist bør dosis af metformin og/eller PPAR $\gamma$ -agonisten opretholdes, og Xelevia administreres samtidigt.

Når Xelevia anvendes i kombination med et sulfonylurinstof eller sammen med insulin, kan en lavere dosis af sulfonylurinstof eller insulin overvejes for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Hvis en dosis Xelevia glemmes, bør den tages, så snart patienten kommer i tanke om det. Patienten bør ikke tage en dobbeltdosis på den samme dag.

### Særlige populationer

#### *Nyreinsufficiens*

Når anvendelse af sitagliptin sammen med et andet antidiabetikum påtænkes, bør betingelserne for anvendelse til patienter med nyreinsufficiens undersøges.

Til patienter med let nyreinsufficiens (glomerulær filtrationsrate [GFR]  $\geq 60$  til  $< 90$  ml/min) er dosisjustering ikke nødvendig.

Til patienter med moderat nyreinsufficiens (GFR  $\geq 45$  til  $< 60$  ml/min) er dosisjustering ikke nødvendig.

Til patienter med moderat nyreinsufficiens (GFR  $\geq 30$  til  $< 45$  ml/min) er dosis 50 mg Xelevia en gang dagligt.

Til patienter med svær nyreinsufficiens (GFR  $\geq 15$  til  $< 30$  ml/min) eller med nyresygdom i slutstadiet (ESRD) (GFR  $< 15$  ml/min), inklusive patienter som har behov for hæmodialyse eller peritonealdialyse, er dosis 25 mg Xelevia en gang dagligt. Behandlingen kan administreres uden at tage hensyn til tidspunktet for dialyse.

Da der er dosisjustering på baggrund af nyrefunktionen, anbefales det at vurdere nyrefunktionen før initiering af Xelevia og med mellemrum derefter.

#### *Leverinsufficiens*

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let til moderat leverinsufficiens. Xelevia er ikke undersøgt hos patienter med svær leverinsufficiens, og der bør udvises forsigtighed (se pkt. 5.2).

Da sitagliptin primært udskilles via nyrerne, forventes det imidlertid ikke, at svær leverinsufficiens vil påvirke sitagliptins farmakokinetik.

### Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af alder.

### Pædiatrisk population

Sitagliptin må ikke anvendes til børn og unge i alderen 10 til 17 år på grund af utilstrækkelig virkning. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. Sitagliptin er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter under 10 år.

### Administration

Xelevia kan tages med eller uden mad.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4 og 4.8).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Generelt

Xelevia bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes eller til behandling af diabetisk ketoacidose.

### Akut pankreatitis

Brug af DPP-4-hæmmere er sat i forbindelse med en risiko for udvikling af akut pankreatitis. Patienterne bør informeres om det karakteristiske symptom på akut pankreatitis: vedvarende svære mavesmerter. Resolution af pankreatitis er set efter seponering af sitagliptin (med eller uden understøttende behandling), men der er indberettet meget sjældne tilfælde af nekrotiserende eller hæmoragisk pankreatitis og/eller død. Hvis der er mistanke om pankreatitis, bør Xelevia og andre potentielt suspekte lægemidler seponeres, og hvis mistanken om akut pankreatitis bekræftes, må behandlingen med Xelevia ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med pankreatitis i anamnesen.

### Hypoglykæmi i kombination med andre anti-hyperglykæmiske lægemidler

Der er foretaget kliniske undersøgelser af Xelevia som monoterapi og som del af kombinationsbehandling med lægemidler, der ikke er kendt for at medføre hypoglykæmi (dvs. metformin og/eller en PPAR $\gamma$ -agonist). Her var hyppigheden for hypoglykæmi, der er rapporteret forde patienter, der fik sitagliptin, den samme som hos de patienter, der fik placebo. Hypoglykæmi er blevet observeret, når sitagliptin blev anvendt i kombination med insulin eller et sulfonylurinstof. Derfor bør en lavere dosis af sulfonylurinstof eller insulin overvejes for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.2).

### Nyreinsufficiens

Sitagliptin udskilles via nyrerne. For at opnå den samme plasmakonzentration for sitagliptin som hos patienter med normal nyrefunktion bør patienter med GFR < 45 ml/min samt ESRD-patienter med behov for hæmodialyse eller peritonealdialyse have lavere doser (se pkt. 4.2 og 5.2).

Når anvendelse af sitagliptin sammen med et andet antidiabetikum påtænkes, bør betingelserne for anvendelse til patienter med nyreinsufficiens undersøges.

### Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring er der rapporteret om alvorlige overfølsomhedsreaktioner hos patienter, der er blevet behandlet med sitagliptin. Disse reaktioner er anafylaksi, angioødem og eksfoliative hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaktioner startede inden for de første 3 måneder efter initiering af behandling, og nogle rapporter kom efter første dosis. Hvis der er mistanke om en overfølsomhedsreaktion, skal Xelevia seponeres. Det skal vurderes, om der er andre potentielle årsager til hændelsen, og alternativ diabetesbehandling skal indledes.

### Bulløs pemfigoid

Efter markedsføring er der rapporteret om bulløs pemfigoid hos patienter, der tog DPP-4-hæmmere inklusive sitagliptin. Hvis der er mistanke om bulløs pemfigoid, skal Xelevia seponeres.

### Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Andre lægemidlers indvirkning på sitagliptin

De kliniske data, der er beskrevet nedenfor, tyder på, at risikoen er lav for interaktioner af klinisk betydning mellem lægemidler, der administreres samtidigt.

*In vitro*-undersøgelser tyder på, at CYP3A4 primært er ansvarlig for sitagliptins begrænsede metabolisme, og at CYP2C8 medvirker hertil. Hos patienter med normal nyrefunktion spiller metabolisme, inklusive metabolismen via CYP3A4, kun en lille rolle i sitagliptin-clearance. Metabolisme kan derimod spille en mere betydningsfuld rolle ved eliminationen af sitagliptin ved svær nyreinsufficiens eller nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Derfor kan potente CYP3A4-hæmmere (dvs. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycin) muligvis ændre sitagliptins farmakokinetik hos patienter med svær nyreinsufficiens eller ESRD. Virkningen af potente CYP3A4-hæmmere hos patienter med nyreinsufficiens har ikke været genstand for klinisk undersøgelse.

*In vitro*-transportundersøgelser har vist, at sitagliptin er et substrat for p-glykoprotein og organisk aniontransporter-3 (OAT3). OAT3-medieret transport af sitagliptin hæmmes *in vitro* af probenecid, selvom risikoen for klinisk relevante interaktioner anses for at være lav. Samtidig administration af OAT3-hæmmere er ikke vurderet *in vivo*.

*Metformin*: Samtidig administration af multiple doser af 1.000 mg metformin to gange om dagen og 50 mg sitagliptin ændrede ikke sitagliptins farmakokinetik betydeligt hos patienter med type 2-diabetes.

*Ciclosporin*: Der er udført en undersøgelse til vurdering af ciclosporins (en potent hæmmer af p-glykoprotein) effekt på sitagliptins farmakokinetik. Samtidig administration af en enkelt oral 100 mg dosis sitagliptin og en enkelt oral 600 mg-dosis ciclosporin øgede sitagliptins AUC og  $C_{max}$  med henholdsvis ca. 29% og 68%. Disse ændringer i sitagliptins farmakokinetik blev ikke vurderet til at have klinisk relevans. Sitagliptins renale clearance ændredes ikke signifikant. Der forventes derfor ingen klinisk betydningsfulde interaktioner med andre p-glykoproteinhæmmere.

### Sitagliptins indvirkning på andre lægemidler

*Digoxin*: Sitagliptin havde en lille effekt på digoxinkoncentrationen i plasma. Efter administration af 0,25 mg digoxin samtidig med 100 mg sitagliptin dagligt i 10 dage øgedes plasma AUC for digoxin gennemsnitligt med 11% og plasma  $C_{max}$  med gennemsnitligt 18%. Der anbefales ingen dosisjustering af digoxin. Patienter, der har risiko for digoxinforgiftning, bør dog monitoreres for dette, når sitagliptin og digoxin administreres samtidigt.

*In vitro*-data tyder på, at sitagliptin hverken hæmmer eller inducerer CYP450-isoenzymer. I kliniske undersøgelser ændrede sitagliptin ikke farmakokinetikken for metformin, glyburid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller orale kontraceptiva signifikant. Dette giver *in vivo* evidens for lav tilbøjelighed til at forårsage interaktion med substrater for CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og organisk kationtransportør. Sitagliptin kan være en svag hæmmer af p-glykoprotein *in vivo*.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af sitagliptin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. På grund af mangel på humane data bør Xelevia ikke anvendes under graviditet.

### Amning

Det er ukendt, om sitagliptin udskilles i human mælk. Dyreforsøg har vist udskillelse af sitagliptin i modermælk. Xelevia bør ikke anvendes under amning.

### Fertilitet

Data fra dyreforsøg viser ingen virkning af sitagliptinbehandling på fertiliteten hos hanner og hunner. Der findes ikke humane data.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Xelevia påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved bilkørsel og betjening af maskiner bør der dog tages hensyn til, at svimmelhed og søvnighed er rapporteret.

Desuden bør patienterne være opmærksomme på risikoen for hypoglykæmi, når Xelevia anvendes sammen med et sulfonylurinstof eller sammen med insulin.

## 4.8 Bivirkninger

### Opsummering af sikkerhedsprofilen

Alvorlige bivirkninger herunder pankreatitis og overfølsomhed er blevet rapporteret. Hypoglykæmi er blevet rapporteret sammen med sulfonylurinstof (4,7%-13,8%) og insulin (9,6%) (se pkt. 4.4).

### Bivirkningstabel

Bivirkningerne ses nedenfor (tabel 1) inddelt i systemorganklasse og frekvens. Frekvenserne defineres som: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1. Bivirkningsfrekvens identificeret i placebo-kontrollerede kliniske undersøgelser med sitagliptin-monoterapi og efter markedsføring**

| Bivirkning                                                                | Bivirkningsfrekvens |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Blod og lymfesystem</b>                                                |                     |
| Trombocytopeni                                                            | Sjælden             |
| <b>Immunsystemet</b>                                                      |                     |
| Overfølsomhedsreaktioner herunder anafylaktiske reaktioner <sup>*,†</sup> | Frekvens ikke kendt |
| <b>Metabolisme og ernæring</b>                                            |                     |
| Hypoglykæmi <sup>†</sup>                                                  | Almindelig          |
| <b>Nervesystemet</b>                                                      |                     |
| Hovedpine                                                                 | Almindelig          |
| Svimmelhed                                                                | Ikke almindelig     |

| Bivirkning                                                       | Bivirkningsfrekvens |
|------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>                           |                     |
| Interstitiel lungesygdom*                                        | Frekvens ikke kendt |
|                                                                  |                     |
| <b>Mave-tarm-kanalen</b>                                         |                     |
| Obstipation                                                      | Ikke almindelig     |
| Opkastning*                                                      | Frekvens ikke kendt |
| Akut pankreatitis*,†,‡                                           | Frekvens ikke kendt |
| Letal og ikke-letal hæmoragisk og nekrotiserende pankreatitis*,† | Frekvens ikke kendt |
|                                                                  |                     |
| <b>Hud og subkutane væv</b>                                      |                     |
| Pruritus*                                                        | Ikke almindelig     |
| Angioødem*,†                                                     | Frekvens ikke kendt |
| Udslæt*,†                                                        | Frekvens ikke kendt |
| Urticaria*,†                                                     | Frekvens ikke kendt |
| Kutan vaskulitis*,†                                              | Frekvens ikke kendt |
| Eksfoliative hudsygdomme herunder Stevens-Johnsons syndrom*,†    | Frekvens ikke kendt |
| Bulløs pemfigoid*                                                | Frekvens ikke kendt |
|                                                                  |                     |
| <b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>                         |                     |
| Artralgi*                                                        | Frekvens ikke kendt |
| Myalgi*                                                          | Frekvens ikke kendt |
| Rygsmerte*                                                       | Frekvens ikke kendt |
| Artropati*                                                       | Frekvens ikke kendt |
|                                                                  |                     |
| <b>Nyrer og urinveje</b>                                         |                     |
| Nedsat nyrefunktion*                                             | Frekvens ikke kendt |
| Akut nyresvigt*                                                  | Frekvens ikke kendt |

\*Bivirkninger identificeret ved bivirkningsovervågning efter markedsføring.

†Se pkt. 4.4.

‡Se det kardiiovaskulære sikkerhedsstudie TECOS nedenfor.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Ud over de lægemiddelrelaterede bivirkninger, der er beskrevet ovenfor, var øvre luftvejsinfektioner og nasopharyngitis medtaget under de bivirkninger, som blev rapporteret uden hensyntagen til årsagssammenhæng med lægemidlet og som forekom hos mindst 5% og hyppigst hos de patienter, som var i behandling med sitagliptin. Derudover var osteoarthritis og ekstremitetssmerter medtaget under de bivirkninger, som blev rapporteret uden hensyntagen til årsagssammenhæng med lægemidlet og som forekom hyppigere hos patienter i behandling med sitagliptin (som ikke nåede niveauet på 5%, men som forekom med en incidens, der var > 0,5% højere med sitagliptin i forhold til incidensen i kontrolgruppen).

Nogle bivirkninger blev observeret hyppigere i undersøgelser med sitagliptin i kombination med andre antidiabetika end i undersøgelser med sitagliptin som monoterapi. Disse omfattede hypoglykæmi (frekvens: meget almindelig ved kombinationsbehandling med sulfonylurinstof og metformin), influenza (almindelig med insulin (med eller uden metformin)), kvalme og opkastning (almindelig med metformin), flatulens (almindelig med metformin eller pioglitazon), obstipation (almindelig ved kombinationsbehandling med sulfonylurinstof og metformin), perifert ødem (almindelig med pioglitazon eller ved kombinationsbehandling med pioglitazon og metformin), døsighed og diarré (ikke almindelig med metformin) og mundtørhed (ikke almindelig med insulin (med eller uden metformin)).

### Pædiatrisk population

I kliniske studier med sitagliptin hos pædiatriske patienter med type 2-diabetes mellitus i alderen 10 til 17 år var bivirkningsprofilen sammenlignelig med den, der blev set hos voksne.

### *Kardiovaskulært sikkerhedsstudie TECOS*

TECOS-studiet (*The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) inkluderede 7.332 patienter, som blev behandlet med sitagliptin 100 mg dagligt (eller 50 mg dagligt, hvis eGFR ved *baseline* var  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), og 7.339 patienter, som fik placebo, i *intention to treat*-populationen. Begge behandlinger blev givet som supplement til standardbehandling målrettet de regionale standarder for HbA<sub>1c</sub> og kardiovaskulære risikofaktorer. Den samlede incidens af alvorlige bivirkninger hos patienter i sitagliptin-armen var den samme som hos patienter i placebo-armen.

I *intention to treat*-populationen var incidensen af svær hypoglykæmi blandt patienter, som fik insulin og/eller et sulfonylurinstof ved *baseline*, 2,7% hos patienter i sitagliptin-armen og 2,5% hos patienter i placebo-armen. Blandt patienter, som ikke fik insulin og/eller et sulfonylurinstof ved *baseline*, var incidensen af svær hypoglykæmi 1,0% i sitagliptin-armen og 0,7% i placebo-armen. Incidensen af bekræftede tilfælde af pankreatitis var 0,3% i sitagliptin-armen og 0,2% i placebo-armen.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

I kontrollerede kliniske studier med raske personer blev enkeltdoser på op til 800 mg sitagliptin administreret. Minimale forlængelser af QTc-intervallet blev observeret i et studie med en 800 mg dosis sitagliptin, men blev ikke anset for at være klinisk relevante. Der er ingen erfaring med doser over 800 mg i kliniske studier. I fase I-studier med multiple doser sås ingen dosisrelaterede kliniske bivirkninger, når sitagliptin blev givet i doser på op til 600 mg dagligt i perioder på op til 10 dage og 400 mg dagligt i perioder på op til 28 dage.

I tilfælde af overdosering er det hensigtsmæssigt at benytte de sædvanlige understøttende forholdsregler, f.eks. fjerne uabsorberet materiale fra mave- og tarmkanalen, sørge for klinisk monitorering (inklusive elektrokardiogram) og igangsætte understøttende behandling om nødvendigt.

Sitagliptin er kun moderat dialyserbart. I kliniske studierundersøgelser blev ca. 13,5% af dosis fjernet i løbet af en hæmodialysesession på 3-4 timer. Forlænget dialyse kan overvejes, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt. Det vides ikke, om sitagliptin er dialyserbart ved peritonealdialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika. Dipeptidylpeptidase-4-(DPP-4-)-hæmmer, ATC-kode: A10BH01.

### Virkningsmekanisme

Xelevia tilhører en klasse af orale anti-hyperglykæmiske lægemidler, der kaldes dipeptidylpeptidase-4-(DPP-4)-hæmmere. Den forbedring i den glykæmiske kontrol, som blev observeret med dette lægemiddel, medieres via en stigning i de aktive inkretinhormoners niveauer. Inkretinhormoner, inklusive glucagonlignende peptid 1 (GLP-1) og glucoseafhængigt insulinotrop polypeptid (GIP), frigives i tarmene i løbet af dagen, og niveauerne øges som reaktion på et måltid. Inkretinerne er en del af et endogent system, som er involveret i den fysiologiske regulering af glucosetilstand. Når blodglucosekoncentrationen er normal eller forhøjet, bevirker GLP-1 og GIP en øget insulinsyntese og frigørelsen af insulin fra de pankreatiske betaceller via intracellulære signaleringsveje, som inddrager

cyklisk AMP. Behandling med GLP-1 eller DPP-4-hæmmere i dyremodeller af type 2-diabetes har vist sig at forbedre betacellernes reaktion på glucose og at stimulere syntesen samt frigivelsen af insulin. Med højere insulinniveauer fremmes glucoseoptagelsen i vævet. Desuden sænker GLP-1 glucagonsekretionen fra pankreatiske alfaceller. Reducerede glucagonkoncentrationer fører, sammen med højere insulinniveauer, til reduceret hepatisk glucoseproduktion, hvilket resulterer i fald i blodglucoseniveauerne. Effekten af GLP-1 og GIP er glucoseafhængig, således at når blodglucosekoncentrationen er lav, ses der ikke en stimulering af insulinfrigørelse og hæmning af glucagonsekretion af GLP-1. Både mht. GLP-1 og GIP øges insulinstimulationen, når glucose stiger over de normale koncentrationer. Desuden nedsætter GLP-1 ikke det normale glucagonrespons på hypoglykæmi. Aktiviteten af GLP-1 og GIP begrænses af DPP-4-enzymet, som hurtigt hydrolyserer inkretinhormonerne til inaktive produkter. Sitagliptin forhindrer DPP-4s hydrolyse af inkretinhormoner, og øger dermed plasmakoncentrationerne af de aktive former af GLP-1 og GIP. Ved at øge de aktive inkretinniveauer øger sitagliptin insulinfrigørelsen og reducerer glucagonniveauet afhængigt af glucosekoncentrationen. Hos patienter med type 2-diabetes med hyperglykæmi fører disse ændringer i insulin- og glucagonniveauer til lavere hæmoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) samt lavere koncentration af faste plasmagucose (FPG) og postprandial glucose (PPG). Sitagliptins glucoseafhængige mekanisme er forskellig fra sulfonylurinstoffers mekanisme, som øger insulinsekretionen, selv når glucosekoncentrationerne er lave og kan føre til hypoglykæmi hos patienter med type 2-diabetes og hos normale forsøgspersoner. Sitagliptin er en potent og høj-selektiv hæmmer af enzymet DPP-4 og hæmmer ikke de nært beslægtede enzymer DPP-8 eller DPP-9 ved terapeutiske koncentrationer.

I en to-dages undersøgelse med raske forsøgspersoner øgede sitagliptin alene den aktive GLP-1-koncentration, hvorimod metformin alene øgede den aktive og totale GLP-1-koncentration i tilsvarende grad. Samtidig administration af sitagliptin og metformin havde en additiv effekt på den aktive GLP-1-koncentration. Sitagliptin, men ikke metformin, øgede den aktive GIP-koncentration.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Sitagliptin forbedrede totalt set den glykæmiske kontrol, når det blev givet som monoterapi eller som kombinationsbehandling hos voksne patienter med type 2-diabetes (se tabel 2).

Der blev udført to undersøgelser, der vurderede effekt og sikkerhed af sitagliptin-monoterapi. Behandling med sitagliptin 100 mg en gang dagligt som monoterapi gav signifikante forbedringer i HbA<sub>1c</sub>, i faste-plasma-glucose (FPG) og i 2-timers postprandial glucose (2-timers PPG), når det blev sammenlignet med placebo i to undersøgelser, hvoraf den ene var af 18 ugers varighed og den anden af 24 ugers varighed. Forbedring i surrogatmarkører for betacellefunktionen, inklusive HOMA-β (homøostatisk modelvurdering-β), proinsulin/insulin-ratio samt resultater for betacellereaktioner fra en *frequently sampled meal tolerance test* blev observeret. Den observerede incidens af hypoglykæmi hos de patienter, der blev behandlet med sitagliptin var den samme som for placebo. I undersøgelserne blev kropsvægten ikke øget fra *baseline* ved behandling med sitagliptin, mens der sås en lille vægtreduktion hos patienter, der fik placebo.

I to 24-ugers undersøgelser gav sitagliptin 100 mg en gang dagligt som supplerende behandling, den ene i kombination med metformin og den anden med pioglitazon, en signifikant glykæmisk forbedring, sammenlignet med placebo. Ændringen i kropsvægt i forhold til *baseline* var den samme for patienter, der blev behandlet med sitagliptin i forhold til placebo. I disse undersøgelser var incidensen af hypoglykæmi den samme, som blev rapporteret for patienter, der var blevet behandlet med sitagliptin eller placebo.

En 24-ugers placebokontrolleret undersøgelse blev designet til at evaluere effekten samt sikkerheden af sitagliptin (100 mg en gang dagligt) som supplement til glimepirid alene eller glimepirid i kombination med metformin. Supplering af sitagliptin til enten glimepirid alene eller til glimepirid og metformin gav signifikant glykæmiske forbedringer. Patienter, der blev behandlet med sitagliptin havde en moderat vægtøgning sammenlignet med de patienter, der fik placebo.

Et 26-ugers placebokontrolleret studie blev designet til at evaluere sitagliptins effekt og sikkerhed (100 mg en gang dagligt) som supplement til kombinationen pioglitazon plus metformin. Sitagliptin

som supplement til pioglitazon og metformin forbedrede de glykæmiske parametre signifikant. Ændringen i kropsvægt i forhold til *baseline* var den samme hos patienter, der blev behandlet med sitagliptin og hos patienter, der fik placebo. Incidensen af hypoglykæmi var også den samme hos sitagliptinbehandlede og placebobehandlede patienter.

En 24-ugers placebokontrolleret undersøgelse blev designet til at evaluere effekt og sikkerhed af sitagliptin (100 mg en gang dagligt) som supplement til insulin (ved en stabil dosis i mindst 10 uger) med eller uden metformin (mindst 1.500 mg). Hos patienter, der tog forblandet insulin, var den gennemsnitlige daglige dosis 70,9 E/dag. Hos patienter, der tog ikke-forblandet insulin (middellangt-/langtidsvirkende) insulin, var den gennemsnitlige daglige dosis 44,3 E/dag. Tillæg af sitagliptin til insulin gav signifikante forbedringer i de glykæmiske parametre. Med hensyn til kropsvægt var der ingen ændring af betydning i forhold til *baseline* i nogen af grupperne.

I en 24-ugers placebokontrolleret faktoriel undersøgelse af initialbehandling gav sitagliptin 50 mg to gange dagligt i kombination med metformin (500 mg eller 1.000 mg to gange dagligt) en signifikant glykæmisk forbedring sammenlignet med begge former for monoterapi. Reduktionen i kropsvægt med kombinationen af sitagliptin og metformin var den samme som den, der blev observeret med metformin alene eller placebo. Der var ingen ændring i forhold til *baseline* for patienter på sitagliptin alene. Incidensen af hypoglykæmi var den samme på tværs af behandlingsgrupperne.

**Tabel 2. HbA<sub>1c</sub> resultater i placebo-kontrollerede monoterapi- og kombinationsterapiundersøgelser\***

| Undersøgelse                                                                                                                            | Gennemsnitlig<br><i>baseline</i><br>HbA <sub>1c</sub> (%) | Gennemsnitlig<br>ændring fra <i>baseline</i><br>HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup> | Placebokorrigeret<br>gennemsnitlig ændring<br>i HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup><br>(95% CI) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Monoterapiundersøgelser</b>                                                                                                          |                                                           |                                                                                    |                                                                                                |
| Sitagliptin 100 mg en gang dagligt <sup>§</sup><br>(N=193)                                                                              | 8,0                                                       | -0,5                                                                               | -0,6 <sup>‡</sup><br>(-0,8; -0,4)                                                              |
| Sitagliptin 100 mg en gang dagligt <sup>  </sup><br>(N=229)                                                                             | 8,0                                                       | -0,6                                                                               | -0,8 <sup>‡</sup><br>(-1,0; -0,6)                                                              |
| <b>Kombinationsterapiundersøgelser</b>                                                                                                  |                                                           |                                                                                    |                                                                                                |
| Sitagliptin 100 mg en gang dagligt<br>som supplement til<br>metforminbehandling <sup>  </sup> (N=453)                                   | 8,0                                                       | -0,7                                                                               | -0,7 <sup>‡</sup><br>(-0,8; -0,5)                                                              |
| Sitagliptin 100 mg en gang dagligt<br>som supplement til<br>pioglitazonbehandling <sup>  </sup> (N=163)                                 | 8,1                                                       | -0,9                                                                               | -0,7 <sup>‡</sup><br>(-0,9; -0,5)                                                              |
| Sitagliptin 100 mg en gang dagligt<br>som supplement til<br>glimepiridbehandling <sup>  </sup> (N=102)                                  | 8,4                                                       | -0,3                                                                               | -0,6 <sup>‡</sup><br>(-0,8; -0,3)                                                              |
| Sitagliptin 100 mg en gang dagligt<br>som supplement til glimepirid +<br>metforminbehandling <sup>  </sup><br>(N=115)                   | 8,3                                                       | -0,6                                                                               | -0,9 <sup>‡</sup><br>(-1,1; -0,7)                                                              |
| Sitagliptin 100 mg en gang dagligt<br>som supplement til igangværende<br>behandling <sup>#</sup> med pioglitazon +<br>metformin (N=152) | 8,8                                                       | -1,2                                                                               | -0,7 <sup>‡</sup><br>(-1,0; -0,5)                                                              |
| Initialbehandling (to gange dagligt) <sup>  </sup> :<br>Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg<br>(N=183)                                 | 8,8                                                       | -1,4                                                                               | -1,6 <sup>‡</sup><br>(-1,8; -1,3)                                                              |
| Initialbehandling (to gange dagligt) <sup>  </sup> :<br>Sitagliptin 50 mg + metformin<br>1000 mg (N=178)                                | 8,8                                                       | -1,9                                                                               | -2,1 <sup>‡</sup><br>(-2,3; -1,8)                                                              |
| Sitagliptin 100 mg en gang dagligt<br>som supplement til insulin (+/-<br>metformin) behandling <sup>  </sup><br>(N=305)                 | 8,7                                                       | -0,6 <sup>¶</sup>                                                                  | -0,6 <sup>‡,¶</sup><br>(-0,7; -0,4)                                                            |

\* Population; alle behandlede patienter (analyse med henblik på behandling)

<sup>†</sup> Gennemsnit ved mindste kvadraters metode justeret for status for tidligere antihyperglykæmisk behandling og baseline-værdi.

<sup>‡</sup> p<0,001 sammenlignet med placebo eller placebo + kombinationsbehandling.

<sup>§</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) i 18. uge

<sup>||</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) i 24. uge

<sup>#</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) i 26. uge

<sup>¶</sup> Gennemsnit ved mindste kvadraters metode justeret for anvendelse af metformin ved besøg 1 (ja/nej), anvendelse af insulin ved besøg 1 (forblandet *versus* ikke-forblandet [middellangt- eller langtidsvirkende]) samt *baseline*-værdi. Behandling baseret på stratum- (anvendelse af metformin og insulin) interaktioner var ikke signifikant (p > 0,10).

En 24-ugers aktiv (metformin)-kontrolleret undersøgelse blev designet til vurdering af effekt og sikkerhed af sitagliptin 100 mg en gang dagligt (N=528) sammenlignet med metformin (N=522) hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på diæt og motion, og som ikke var i antihyperglykæmisk behandling (uden behandling i mindst 4 måneder). Den gennemsnitlige metformindosis var ca. 1.900 mg/dag. Reduktionen i HbA<sub>1c</sub> i forhold til de gennemsnitlige *baseline*-værdier på 7,2% var -0,43% for sitagliptin og -0,57% for metformin (Per Protocol Analysis). Overordnet var incidensen for gastrointestinale bivirkninger, som blev anset for at være lægemiddelrelaterede, 2,7% hos patienter, der fik sitagliptin, sammenlignet med 12,6% hos de patienter, der fik metformin. Incidensen af hypoglykæmi var ikke signifikant forskellig mellem

behandlingsgrupperne (sitagliptin 1,3%; metformin 1,9%). Kropsvægten faldt i forhold til *baseline* i begge grupper (sitagliptin -0,6 kg; metformin -1,9 kg).

I en undersøgelse af effekt og sikkerhed af tillægsbehandling med sitagliptin 100 mg en gang dagligt eller glipizid (et sulfonylurinstof) til patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metforminmonoterapi, var sitagliptin sammenlignelig med glipizid mht. reduktion af HbA<sub>1c</sub>. Den gennemsnitligt anvendte glipiziddosis var 10 mg dagligt, og ca. 40% af patienterne havde behov for en glipiziddosis på ≤ 5 mg/dag i hele undersøgelsesperioden. Imidlertid ophørte flere patienter i sitagliptingruppen med behandling på grund af manglende effekt end i glipizidgruppen. De patienter, der blev behandlet med sitagliptin, udviste et signifikant gennemsnitligt fald i kropsvægt i forhold til *baseline* sammenlignet med en signifikant vægtøgning hos patientgruppen, der fik glipizid (-1,5 *versus* +1,1 kg). I denne undersøgelse forbedredes proinsulin/insulinratioen, der er en markør for effektiviteten af insulinsyntese og -sekretion, med sitagliptin og forværredes med glipizidbehandling. Incidensen af hypoglykæmi i gruppen, som blev behandlet med sitagliptin (4,9%), var signifikant lavere end i glipizidgruppen (32,0%).

En 24-ugers placebokontrolleret undersøgelse med 660 patienter blev designet til at vurdere den insulinbesparende effekt og sikkerheden af sitagliptin (100 mg en gang dagligt) som supplement til insulin glargin med eller uden metformin (mindst 1.500 mg) under optrapning af insulinbehandling. HbA<sub>1c</sub> ved *baseline* var 8,74%, og insulindosis ved *baseline* var 37 IE/dag. Patienterne blev instrueret i at titrere deres dosis af insulin glargin på basis af fasteglucose fra fingerprikmålinger. I uge 24 var stigningen i daglig insulindosis 19 IE/dag hos de patienter, der blev behandlet med sitagliptin, og 24 IE/dag hos de patienter, der blev behandlet med placebo. Reduktionen i HbA<sub>1c</sub> hos de patienter, der blev behandlet med sitagliptin og insulin (med eller uden metformin), var -1,31% sammenlignet med -0,87% hos de patienter, der blev behandlet med placebo og insulin (med eller uden metformin), en forskel på -0,45% [95% konfidensinterval: -0,60; -0,29]. Incidensen af hypoglykæmi var 25,2% hos de patienter, der blev behandlet med sitagliptin og insulin (med eller uden metformin), og 36,8% hos de patienter, der blev behandlet med placebo og insulin (med eller uden metformin). Forskellen skyldtes hovedsageligt en højere procentdel af patienter i placebogruppen, som oplevede 3 eller flere episoder med hypoglykæmi (9,4 *versus* 19,1%). Der var ingen forskel i incidensen af svær hypoglykæmi.

Der er hos patienter med moderat til svær nyreinsufficiens udført en undersøgelse, hvor sitagliptin 25 eller 50 mg dagligt blev sammenlignet med glipizid 2,5 mg til 20 mg/dag. Denne undersøgelse omfattede 423 patienter med kronisk nyreinsufficiens (estimeret glomerulær filtrationshastighed < 50 ml/min). Efter 54 uger var den gennemsnitlige reduktion i forhold til *baseline* i HbA<sub>1c</sub> -0,76% med sitagliptin og -0,64% med glipizid (Per Protocol Analysis). I denne undersøgelse var virknings- og sikkerhedsprofilen for sitagliptin 25 eller 50 mg en gang dagligt generelt den samme som i andre monoterapiundersøgelser hos patienter med normal nyrefunktion. Incidensen af hypoglykæmi i sitagliptingruppen (6,2%) var signifikant lavere end i glipizidgruppen (17,0%). Der var også signifikant forskel mellem grupperne med hensyn til ændring i kropsvægt ved *baseline* (sitagliptin -0,6 kg; glipizid +1,2 kg).

Der er udført endnu en undersøgelse, hvor sitagliptin 25 mg en gang dagligt blev sammenlignet med glipizid 2,5 mg til 20 mg/dag hos 129 patienter med ESRD, som var i dialyse. Efter 54 uger var den gennemsnitlige reduktion i forhold til *baseline* i HbA<sub>1c</sub> -0,72% med sitagliptin og -0,87% med glipizid. I denne undersøgelse var virknings- og sikkerhedsprofilen for sitagliptin 25 mg en gang dagligt generelt den samme som i andre monoterapiundersøgelser hos patienter med normal nyrefunktion. Incidensen af hypoglykæmi var ikke signifikant forskellig mellem behandlingsgrupperne (sitagliptin 6,3%; glipizid 10,8%).

I en anden undersøgelse med 91 patienter med type 2-diabetes og kronisk nyreinsufficiens (kreatinin-clearance < 50 ml/min) var sikkerhed og tolerabilitet for sitagliptinbehandling med 25 eller 50 mg en gang dagligt generelt den samme som for placebo. Desuden var den gennemsnitlige reduktion i HbA<sub>1c</sub> (sitagliptin -0,59%; placebo -0,18%) efter 12 uger og FPG (sitagliptin -25,5 mg/dl; placebo -3,0 mg/dl) generelt de samme som i andre monoterapiundersøgelser hos patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 5.2).

TECOS var et randomiseret studie med 14.671 patienter i en *intention to treat*-population med HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5$  til  $8,0\%$  med påvist hjerte-kar-sygdom. Patienterne fik sitagliptin (7.332) 100 mg dagligt (eller 50 mg dagligt, hvis eGFR ved *baseline* var  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller placebo (7.339) som supplement til standardbehandling målrettet de regionale standarder for HbA<sub>1c</sub> og kardiovaskulære risikofaktorer. Patienter med eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> blev ikke inkluderet i studiet. Studiepopulationen bestod af 2.004 patienter  $\geq 75$  år og 3.324 patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

I løbet af studiet var den samlede estimerede gennemsnitlige forskel (standardafvigelse (SD)) i HbA<sub>1c</sub> mellem sitagliptingruppen og placebogruppen  $0,29\%$  (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27);  $p < 0,001$ .

Det primære kardiovaskulære endepunkt var sammensat af første forekomst af kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse på grund af ustabil angina. Sekundære kardiovaskulære endepunkter bestod af første forekomst af kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt eller ikke-letal apopleksi samt første forekomst af de enkelte komponenter i det primære sammensatte endepunkt, død uanset årsag og hospitalsindlæggelse på grund af kongestivt hjertesvigt.

Med en median opfølgningstid på 3 år øgede sitagliptin som supplement til standardbehandling ikke risikoen for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (*major adverse cardiovascular events* - MACE) eller hospitalsindlæggelse på grund af hjertesvigt sammenlignet med standardbehandling uden sitagliptin hos patienter med type 2-diabetes (tabel 3).

**Tabel 3. Hyppighed af sammensatte kardiovaskulære endepunkter og vigtige sekundære endepunkter**

|                                                                                                                                                                   | Sitagliptin 100 mg |                                                | Placebo    |                                                | Hazard ratio<br>(95% CI) | p-<br>værdi <sup>†</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                                                                   | N (%)              | Incidens-<br>rate pr.<br>100<br>patientår<br>* | N (%)      | Incidens-<br>rate pr.<br>100<br>patientår<br>* |                          |                          |
| Analyse i <i>Intention to treat</i> -populationen                                                                                                                 |                    |                                                |            |                                                |                          |                          |
| Antal patienter                                                                                                                                                   | 7.332              |                                                | 7.339      |                                                | 0,98 (0,89–1,08)         | <0,001                   |
| Primært sammensat endepunkt<br>(Kardiovaskulær død, ikke-letal<br>myokardieinfarkt, ikke-letal<br>apopleksi eller<br>hospitalsindlæggelse pga. ustabil<br>angina) | 839 (11,4)         | 4,1                                            | 851 (11,6) | 4,2                                            |                          |                          |
| Sekundært sammensat<br>endepunkt<br>(Kardiovaskulær død, ikke-letal<br>myokardieinfarkt, ikke-letal<br>apopleksi)                                                 | 745 (10,2)         | 3,6                                            | 746 (10,2) | 3,6                                            |                          |                          |
| Sekundære endepunkter                                                                                                                                             |                    |                                                |            |                                                |                          |                          |
| Kardiovaskulær død                                                                                                                                                | 380 (5,2)          | 1,7                                            | 366 (5,0)  | 1,7                                            | 1,03 (0,89-1,19)         | 0,711                    |
| Alle tilfælde af myokardieinfarkt<br>(letale og ikke-letale)                                                                                                      | 300 (4,1)          | 1,4                                            | 316 (4,3)  | 1,5                                            | 0,95 (0,81–1,11)         | 0,487                    |
| Alle tilfælde af apopleksi (letale<br>og ikke-letale)                                                                                                             | 178 (2,4)          | 0,8                                            | 183 (2,5)  | 0,9                                            | 0,97 (0,79–1,19)         | 0,760                    |
| Hospitalsindlæggelse pga. ustabil<br>angina                                                                                                                       | 116 (1,6)          | 0,5                                            | 129 (1,8)  | 0,6                                            | 0,90 (0,70–1,16)         | 0,419                    |
| Død uanset årsag                                                                                                                                                  | 547 (7,5)          | 2,5                                            | 537 (7,3)  | 2,5                                            | 1,01 (0,90–1,14)         | 0,875                    |

|                                                    | Sitagliptin 100 mg |                                                | Placebo   |                                                | <i>Hazard ratio</i><br>(95% CI) | <i>p-værdi</i> <sup>†</sup> |
|----------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
|                                                    | N (%)              | Incidens-<br>rate pr.<br>100<br>patientår<br>* | N (%)     | Incidens-<br>rate pr.<br>100<br>patientår<br>* |                                 |                             |
| Hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt <sup>‡</sup> | 228 (3,1)          | 1,1                                            | 229 (3,1) | 1,1                                            | 1,00 (0,83–1,20)                | 0,983                       |

\* Incidensrate pr. 100 patientår er beregnet som  $100 \times (\text{samlet antal patienter med } \geq 1 \text{ hændelse i løbet af en egnet eksponeringsperiode pr. samlet antal patientår med opfølgning})$ .

<sup>†</sup> Baseret på en Cox-model stratificeret ud fra region. For sammensatte endepunkter svarer p-værdierne til en test af noninferioritet, der tilstræber at vise, at *hazard ratio* er mindre end 1,3. For alle andre endepunkter svarer p-værdierne til en test af forskellene i *hazard ratio*.

<sup>‡</sup> Analysen af hospitalsindlæggelser pga. hjertesvigt blev justeret for hjertesvigt i anamnesen ved *baseline*.

### Pædiatrisk population

Der blev udført et 54-ugers, dobbeltblindet studie til vurdering af virkningen og sikkerheden af sitagliptin 100 mg en gang dagligt hos pædiatriske patienter (i alderen 10 til 17 år) med type 2-diabetes, som ikke var i antihyperglykæmisk behandling i mindst 12 uger (med HbA<sub>1c</sub> 6,5% til 10%) eller var på en stabil insulindosis i mindst 12 uger (med HbA<sub>1c</sub> 7% til 10%). Patienterne blev randomiseret til sitagliptin 100 mg en gang dagligt eller placebo i 20 uger.

Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> ved *baseline* var 7,5%. Behandlingen med sitagliptin 100 mg gav ikke en signifikant forbedring i HbA<sub>1c</sub> efter 20 uger. Reduktionen i HbA<sub>1c</sub> hos patienter i behandling med sitagliptin (N=95) var 0,0% sammenlignet med 0,2% hos patienter i behandling med placebo (N=95), en forskel på -0,2% (95% CI: -0,7; 0,3). Se pkt. 4.2.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Efter oral administration af en 100 mg dosis til raske personer absorberedes sitagliptin hurtigt. Peak-plasmakoncentrationer (median T<sub>max</sub>) forekom 1-4 timer efter dosering, gennemsnitlig plasma-AUC for sitagliptin var 8,52 µM•hr, C<sub>max</sub> var 950 nM. Sitagliptins absolutte biotilgængelighed er ca. 87%. Eftersom samtidig administration af et fedtrigt måltid sammen med sitagliptin ikke havde nogen effekt på farmakokinetikken, kan Xelevia administreres med eller uden mad.

Plasma-AUC for sitagliptin øgedes proportionalt med dosis. Dosisproportionaliteten blev ikke fastslået for C<sub>max</sub> og C<sub>24t</sub> (C<sub>max</sub> øgedes mere end dosisproportionalt og C<sub>24t</sub> øgedes mindre end dosisproportionalt).

### Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen ved *steady state* efter en enkelt intravenøs dosis på 100 mg sitagliptin til raske personer er ca. 198 l. Den fraktion af sitagliptin, som er reversibelt bundet til plasmaproteiner, er lav (38%).

### Biotransformation

Sitagliptin metaboliseres i mindre grad og elimineres primært uændret i urinen. Ca. 79% af sitagliptin udskilles uændret i urinen.

Efter en [<sup>14</sup>C] oral sitagliptin-dosis udskiltes ca. 16% af radioaktiviteten som sitagliptin-metabolitter. Seks metabolitter blev påvist på sporstofniveau og forventes ikke at bidrage til sitagliptins plasma DPP-4-hæmmende aktivitet i plasma. *In vitro*-undersøgelser indikerede, at det enzym, der primært er ansvarlig for sitagliptins begrænsede metabolisering, er CYP3A4, med medvirken fra CYP2C8.

*In vitro*-data viste, at sitagliptin ikke er en hæmmer af CYP-isozymerne CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eller 2B6, og det inducerer ikke CYP3A4 og CYP1A2.

### Elimination

Efter administration af en oral [ $^{14}\text{C}$ ] sitagliptin-dosis til raske personer elimineredes ca. 100% af den administrerede radioaktivitet i fæces (13%) eller urin (87%) inden for en uge efter dosering. Den tilsyneladende terminale halveringstid ( $t_{1/2}$ ) efter indgift af en 100 mg oral dosis sitagliptin var ca. 12,4 timer. Sitagliptin akkumuleres kun minimalt efter flere doser. Den renale clearance var ca. 350 ml/min.

Elimination af sitagliptin foregår primært via renal udskillelse og omfatter aktiv tubulær sekretion. Sitagliptin er et substrat for humant organisk aniontransporter-3 (hOAT-3), som kan være involveret i den renale elimination af sitagliptin. Den kliniske relevans af hOAT-3 i sitagliptin-transport er ikke fastslået. Sitagliptin er også et substrat for p-glykoprotein, som også kan være involveret i sitagliptins renale elimination. Ciclosporin, en p-glykoproteinhæmmer, reducerede dog ikke sitagliptins renale clearance. Sitagliptin er ikke et substrat for OCT2, OAT1 eller PEPT1/2 transportere. *In vitro* hæmmede sitagliptin ikke OAT3 ( $\text{IC}_{50}=160\text{ }\mu\text{M}$ ) eller p-glykoprotein (op til  $250\text{ }\mu\text{M}$ ) medieret transport ved terapeutisk relevante plasmakoncentrationer. I en klinisk undersøgelse havde sitagliptin en lille effekt på digoxinkoncentrationerne i plasma, som tyder på, at sitagliptin kan være en svag hæmmer af p-glykoprotein.

### Patientkarakteristika

Sitagliptins farmakokinetik var generelt den samme hos raske personer og hos patienter med type 2-diabetes.

#### *Nyreinsufficiens*

I en åben undersøgelse med enkeltdosis blev farmakokinetikken for en reduceret dosis sitagliptin (50 mg) vurderet hos patienter med varierende grader af kronisk nyreinsufficiens sammenlignet med normale raske kontrolpersoner. Undersøgelsen omfattede patienter med let, moderat og svær nyreinsufficiens samt patienter med ESRD i hæmodialyse. Derudover blev indvirkningen af nyreinsufficiens på sitagliptins farmakokinetik vurderet hos patienter med type 2-diabetes og let, moderat eller svær nyreinsufficiens (inklusive ESRD) ved hjælp af farmakokinetiske populationsanalyser.

Sammenlignet med normale raske kontrolpersoner steg sitagliptins plasma-AUC med henholdsvis ca. 1,2 gange og 1,6 gange hos patienter med let nyreinsufficiens ( $\text{GFR} \geq 60$  til  $< 90$  ml/min) og patienter med moderat nyreinsufficiens ( $\text{GFR} \geq 45$  til  $< 60$  ml/min). Dosisjustering er ikke nødvendig hos disse patienter, da stigninger i denne størrelsesorden ikke er klinisk relevante.

Sitagliptins plasma-AUC steg med ca. det dobbelte hos patienter med moderat nyreinsufficiens ( $\text{GFR} \geq 30$  til  $< 45$  ml/min) og med ca. det firdobbelte hos patienter med svær nyreinsufficiens ( $\text{GFR} < 30$  ml/min), inklusive patienter med ESRD i hæmodialyse. Sitagliptin elimineredes moderat ved hæmodialyse (13,5% over en 3-4 timers hæmodialysesession med start 4 timer efter dosering). For at opnå den samme plasmakoncentration for sitagliptin som hos patienter med normal nyrefunktion bør patienter med  $\text{GFR} < 45$  ml/min have lavere doser (se pkt. 4.2).

#### *Leverinsufficiens*

Dosisjustering af Xelevia er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat leverinsufficiens (Child-Pugh score  $\leq 9$ ). Der er ingen klinisk erfaring for patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh score  $> 9$ ), men da sitagliptin primært elimineres renalt, forventes svær leverinsufficiens ikke at påvirke sitagliptins farmakokinetik.

#### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af alder. Alder havde ingen klinisk relevant indflydelse på sitagliptins farmakokinetik baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data. Ældre patienter (65-80 år) havde ca. 19% højere sitagliptin-plasmakoncentrationer sammenlignet med yngre patienter.

### *Pædiatrisk population*

Sitagliptins farmakokinetik (enkeltdosis på 50 mg, 100 mg eller 200 mg) blev undersøgt hos pædiatriske patienter (i alderen 10 til 17 år) med type 2-diabetes. I denne population var det dosisjusterede AUC for sitagliptin i plasma ca. 18% lavere sammenlignet med voksne patienter med type 2-diabetes for en dosis på 100 mg. Dette anses ikke for at være en klinisk betydningsfuld forskel sammenlignet med voksne patienter baseret på det flade farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold mellem dosis på 50 mg og 100 mg. Der er ikke udført studier med sitagliptin hos pædiatriske patienter i alderen < 10 år.

### *Andre patientkarakteristika*

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af køn, race eller body mass index (BMI). Disse karakteristika havde ingen klinisk relevant virkning på sitagliptins farmakokinetik på basis af en sammensat analyse af fase I farmakokinetiske data og en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der blev observeret nyre- og levertoksicitet hos gnavere ved systemiske eksponeringsniveauer, der var 58 gange højere end eksponeringsniveauet for mennesker, mens no-effect-niveauet fandtes ved niveauet 19 gange højere end eksponeringsniveauet for mennesker. Abnormiteter af fortænderne observeredes hos rotter ved en eksponering, der var 67 gange højere end det kliniske eksponeringsniveau: No-effect-niveauet for dette fund var 58 gange højere på basis af 14-ugers-rotteundersøgelsen. Relevansen af dette fund for mennesker er ukendt. Hos hunde er der ved et eksponeringsniveau på over 23 gange den kliniske eksponering observeret forbigående behandlingsrelaterede fysiske tegn. Nogle af disse tyder på neural toksicitet: vejrtrækning med åben mund, spytafsondring, hvid skummende opkastning, ataksi, skælven, nedsat aktivitet og/eller krum stilling. Histologisk blev der desuden observeret en meget let til let degeneration af skeletmuskulaturen ved dosersvarende til en systemisk eksponering, der var ca. 23 gange højere end i for mennesker. Tilsvarende forandringer var ikke til stede ved en eksponering, der var 6 gange højere end den kliniske eksponering.

Non-kliniske undersøgelser har ikke vist, at sitagliptin er genotoksisk. Sitagliptin var ikke karcinogent hos mus. Hos rotter var der en øget forekomst af hepatiske adenomer og carcinomer ved en systemisk eksponering, der var 58 gange højere end eksponeringen for mennesker. Eftersom hepatotoksicitet har vist sig at korrelere med induktion af hepatisk neoplasie hos rotter, var denne øgede forekomst af hepatiske tumorer sandsynligvis sekundær til kronisk hepatisk toksicitet ved denne høje dosis. På grund af den høje sikkerhedsmargin (19 gange på dette no-effect niveau), anses disse neoplastiske ændringer ikke relevante for situationen hos mennesker.

Der blev ikke observeret bivirkninger i fertiliteten hos han- og hunrotter, der blev behandlet med sitagliptin før og under parringsperioden.

Sitagliptin viste ingen bivirkninger i en præ- og postnatal udviklingsundersøgelse udført med rotter.

Reproduktive toksicitetsundersøgelser viste en let behandlingsrelateret øget forekomst af føtale ribbensdefekter (manglende, hypoplastiske og takkede ribben) hos rotteafkom ved en systemisk eksponering på mere end 29 gange eksponeringen for mennesker. Maternel toksicitet sås hos kaniner ved eksponeringsniveauer på mere end 29 gange eksponeringen hos mennesker. På grund af de høje sikkerhedsmargener tyder disse fund ikke på en relevant risiko for reproduktionen hos mennesker. Sitagliptin udskilles i betydelige mængder i modermælken hos diegivende rotter (mælk/plasma-ratio: 4:1).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletterne:

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
Calciumhydrogenphosphat, vandfrit (E341)  
Croscarmelloseatrium (E468)  
Magnesiumstearat (E470b)  
Natriumstearyl fumarat  
Propylgallat

#### Filmovertæk:

Poly(vinylalkohol)  
Macrogol 3350  
Talcum (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Rød jernoxid (E172)  
Gul jernoxid (E172)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Uigennemsigtig blister (PVC/PE/PVDC og aluminium). Pakninger med 14, 28, 30, 56, 84, 90 eller 98 filmovertrukne tabletter og 50 x 1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosisblistre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

### Xelevia 25 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/07/382/001  
EU/1/07/382/002  
EU/1/07/382/003  
EU/1/07/382/004  
EU/1/07/382/005  
EU/1/07/382/006  
EU/1/07/382/019  
EU/1/07/382/020

### Xelevia 50 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/07/382/007  
EU/1/07/382/008  
EU/1/07/382/009  
EU/1/07/382/010  
EU/1/07/382/011  
EU/1/07/382/012  
EU/1/07/382/021  
EU/1/07/382/022

### Xelevia 100 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/07/382/013  
EU/1/07/382/014  
EU/1/07/382/015  
EU/1/07/382/016  
EU/1/07/382/017  
EU/1/07/382/018  
EU/1/07/382/023  
EU/1/07/382/024

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. marts 2007

Dato for seneste fornyelse: 20. januar 2012

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
      BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
      VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
      HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
      LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xelevia 25 mg filmovertukne tabletter  
sitagliptin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder sitagliptin fosfatmonohydrat svarende til 25 mg sitagliptin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertukne tabletter  
28 filmovertukne tabletter  
30 filmovertukne tabletter  
56 filmovertukne tabletter  
84 filmovertukne tabletter  
90 filmovertukne tabletter  
98 filmovertukne tabletter  
50 x 1 filmovertukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/382/001 14 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/002 28 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/019 30 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/003 56 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/004 84 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/020 90 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/005 98 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/006 50 x 1 filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Xelevia 25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xelevia 25 mg tabletter  
sitagliptin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xelevia 50 mg filmoovertrukne tabletter  
sitagliptin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder sitagliptin fosfatmonohydrat svarende til 50 mg sitagliptin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmoovertrukne tabletter  
28 filmoovertrukne tabletter  
30 filmoovertrukne tabletter  
56 filmoovertrukne tabletter  
84 filmoovertrukne tabletter  
90 filmoovertrukne tabletter  
98 filmoovertrukne tabletter  
50 x 1 filmoovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/382/007 14 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/008 28 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/021 30 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/009 56 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/010 84 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/022 90 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/011 98 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/012 50 x 1 filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Xelevia 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xelevia 50 mg tabletter  
sitagliptin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xelevia 100 mg filmoovertrukne tabletter  
sitagliptin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder sitagliptin fosfatmonohydrat svarende til 100 mg sitagliptin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmoovertrukne tabletter  
28 filmoovertrukne tabletter  
30 filmoovertrukne tabletter  
56 filmoovertrukne tabletter  
84 filmoovertrukne tabletter  
90 filmoovertrukne tabletter  
98 filmoovertrukne tabletter  
50 x 1 filmoovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/382/013 14 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/014 28 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/023 30 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/015 56 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/016 84 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/024 90 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/017 98 filmovertrukne tabletter  
EU/1/07/382/018 50 x 1 filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Xelevia 100 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xelevia 100 mg tabletter  
sitagliptin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

**Xelevia 25 mg filmoovertrukne tabletter**  
**Xelevia 50 mg filmoovertrukne tabletter**  
**Xelevia 100 mg filmoovertrukne tabletter**  
sitagliptin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Xelevia til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Xelevia
3. Sådan skal De tage Xelevia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **1. Virkning og anvendelse**

Xelevia indeholder det aktive stof sitagliptin, som tilhører en klasse af lægemidler, som kaldes DPP-4-hæmmere (dipeptylpeptidase-4-hæmmere). Disse lægemidler sænker blodsukkeret hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus.

Dette lægemiddel hjælper med at øge mængden af insulin, der frigives efter et måltid, og nedsætter mængden af sukker, der dannes af kroppen.

Deres læge har foreskrevet dette lægemiddel som en hjælp til at sænke Deres blodsukker, som er for højt på grund af Deres type 2-diabetes. Lægemidlet kan bruges alene eller sammen med visse andre lægemidler (insulin, metformin, sulfonylurinstof eller glitazoner), som sænker blodsukkeret, og som De måske allerede tager for Deres diabetes, samtidig med at De følger en diæt- og motionsplan.

Hvad er type 2-diabetes?

Type 2-diabetes er en tilstand, hvor Deres krop ikke danner nok insulin, samtidig med at det insulin, som Deres krop danner, ikke virker så godt, som det burde. Deres krop kan også danne for meget sukker. Når dette sker, øges sukkerindholdet (glucose) i blodet. Dette kan føre til alvorlige helbredsproblemer som hjertesygdom, nyresygdom, blindhed og amputation.

### **2. Det skal De vide, før De begynder at tage Xelevia**

#### **Tag ikke Xelevia**

- hvis De er allergisk over for sitagliptin eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6).

#### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Der er indberettet tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) hos patienter, der får Xelevia (se punkt 4).

Hvis De får blærer på huden, kan det være et tegn på en hudsygdom kaldet bulløs pemfigoid. Lægen vil måske bede Dem om at stoppe med at tage Xelevia.

Fortæl Deres læge, om De har eller har haft:

- En sygdom i bugspytkirtlen (f.eks. pankreatitis).
- Galdesten, alkoholafhængighed eller et meget højt indhold af triglycerider (en fedtstoftype) i blodet. Disse sygdomme kan forøge risikoen for at få pankreatitis (se punkt 4).
- Type 1-diabetes.
- Komplikation til diabetes med forhøjet blodsukker, hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning (diabetisk ketoacidose).
- Tidligere eller nuværende nyreproblemer.
- Allergisk reaktion over for Xelevia (se punkt 4).

Dette lægemiddel vil ikke forårsage lavt blodsukker, fordi det ikke virker, når Deres blodsukker er lavt. Når lægemidlet tages sammen med et sulfonylurinstof eller sammen med insulin, kan lavt blodsukker (hypoglykæmi) forekomme. Lægen vil måske nedsætte dosis af sulfonylurinstof eller insulin.

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Det er ikke effektivt hos børn og unge i alderen 10 til 17 år. Det er ukendt, om dette lægemiddel er sikkert og effektivt, når det anvendes hos børn under 10 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Xelevia**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Fortæl det især til lægen, hvis De tager digoxin (et lægemiddel til behandling af uregelmæssig hjerterytme og andre hjerteproblemer). Det kan være nødvendigt at kontrollere indholdet af digoxin i Deres blod, hvis De tager Xelevia.

### **Graviditet og amning**

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel. De bør ikke tage dette lægemiddel under graviditet.

Det er ukendt, om lægemidlet går over i modermælken. De bør ikke tage dette lægemiddel, hvis De ammer eller planlægger at amme.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Lægemidlet påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Der har dog været rapporter om svimmelhed og døsighed, som kan påvirke Deres evne til at køre bil eller betjene maskiner.

Hvis De tager dette lægemiddel sammen med medicin, der kaldes sulfonylurinstof eller sammen med insulin, kan det medføre for lavt blodsukker (hypoglykæmi), som kan påvirke Deres evne til at køre bil og betjene maskiner, eller hvis De arbejder uden sikkert fodfæste.

### **Xelevia indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **3. Sådan skal De tage Xelevia**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den almindelige anbefalede dosis er:

- En 100 mg filmovertrukken tablet.
- En gang dagligt.
- Gennem munden.

Hvis De har nyreproblemer, kan Deres læge ordinere en lavere dosis (såsom 25 mg eller 50 mg).

De kan tage dette lægemiddel med eller uden mad og drikke.

Deres læge kan ordinere dette lægemiddel alene eller sammen med visse andre lægemidler, der sænker blodsukkeret.

Diæt og motion kan hjælpe Dem, så kroppen bruger sit blodsukker bedre. Det er vigtigt at forblive på den diæt og motion, som lægen anbefaler, mens De tager Xelevia.

#### **Hvis De har taget for meget Xelevia**

Kontakt straks Deres læge, hvis De har taget mere end den foreskrevne dosis af dette lægemiddel.

#### **Hvis De har glemt at tage Xelevia**

Hvis De glemmer en dosis, så tag den, så snart De kommer i tanke om det. Hvis De ikke kommer i tanke om det, før det er tid til næste dosis, skal De springe den glemte dosis over og tage den næste dosis som normalt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis af lægemidlet.

#### **Hvis De holder op med at tage Xelevia**

Fortsæt med at tage Xelevia, så længe Deres læge ordinerer det, så De fortsat kan få hjælp til at kontrollere Deres blodsukker. De bør ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden at tale med lægen først.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

STOP med at tage Xelevia og kontakt straks lægen, hvis De får nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

- Svære og vedvarende smerter i maven, som kan stråle ud i ryggen, med eller uden kvalme og opkastning, da det kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis).

Hvis De får en alvorlig allergisk reaktion (hyppighed ikke kendt), herunder udslæt, nældefeber, blærer på huden/hudafskalning og hævelse af ansigt, læber, tunge og svælg, som kan medføre vejrtræknings- og synkebesvær, skal De stoppe med at tage dette lægemiddel og kontakte lægen omgående. Lægen kan ordinere et lægemiddel til behandling af Deres allergiske reaktion og et andet lægemiddel til Deres diabetes.

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger efter at sitagliptin er blevet føjet til metformin: Almindelige (kan berøre op til 1 ud af 10): Lavt blodsukker, kvalme, øget luftafgang fra tarmen, opkastning.

Ikke almindelige (kan berøre op til 1 ud af 100): Mavesmerter, diarré, forstoppelse, dødsghed.

Nogle patienter har oplevet forskellige typer mavegener, når de er startet med at kombinere sitagliptin og metformin (hyppighed: almindelig).

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget sitaglæiptin sammen med et sulfonylurinstof og metformin:

Meget almindelig (kan berøre flere end 1 ud af 10): Lavt blodsukker.

Almindelig: Forstoppelse.

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget sitagliptin og pioglitazon:

Almindelige: Øget luftafgang fra tarmen, hævede hænder eller ben.

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget sitagliptin sammen med pioglitazon og metformin:

Almindelige: Hævede hænder eller ben.

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget sitagliptin sammen med insulin (med eller uden metformin):

Almindelig: Influenza.

Ikke almindelig: Tør mund.

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget sitagliptin alene i kliniske studier eller ved anvendelse efter markedsføring alene og/eller sammen med anden diabetesmedicin:

Almindelige: Lavt blodsukker, hovedpine, infektion i øvre luftveje, stoppet næse eller snue og ondt i halsen, betændelse i led og den tilgrænsende knogle, smerter i arme eller ben.

Ikke almindelige: Svimmelhed, forstoppelse, kløe.

Sjælden: Nedsat antal blodplader.

Hyppighed ikke kendt: Nyreproblemer (som kan kræve dialyse), opkastning, ledsmerter, muskelsmerter, rygsmerter, interstitiel lungesygdom, bulløs pemfigoid (en type blærer på huden).

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Xelevia indeholder:**

- Aktivt stof: sitagliptin:
  - Hver Xelevia 25 mg filmovertrukken tablet (tablet) indeholder sitagliptin phosphatmonohydrat, der svarer til 25 mg sitagliptin.

- Hver Xelevia 50 mg filmovertrukken tablet (tablet) indeholder sitagliptin phosphatmonohydrat, der svarer til 50 mg sitagliptin.
- Hver Xelevia 100 mg filmovertrukken tablet (tablet) indeholder sitagliptin phosphatmonohydrat, der svarer til 100 mg sitagliptin.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), calciumhydrogenphosphat, vandfrit (E341), croscarmellosenatrium (E468), magnesiumstearat (E470b), natriumstearyl fumarat og propylgallat.
  - Filmovertræk: poly(vinylalkohol), macrogol 3350, talcum (E553b), titandioxid (E171), rød jernoxid (E172) og gul jernoxid (E172).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

- Xelevia 25 mg filmovertrukne tabletter er runde, lyserøde, filmovertrukne tabletter mærket med "221" på den ene side.
- Xelevia 50 mg filmovertrukne tabletter er runde, lys beige, filmovertrukne tabletter mærket med "112" på den ene side.
- Xelevia 100 mg filmovertrukne tabletter er runde, beige, filmovertrukne tabletter mærket med "277" på den ene side.

Uigennemsigtig blister (PVC/PE/PVDC og aluminium). Pakninger med 14, 28, 30, 56, 84, 90 eller 98 filmovertrukne tabletter og 50 x 1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltosisblistre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium  
 Tél/Tel: +32 (0)27766211  
 dpoc\_belux@msd.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
 Tel.: +370 5 278 02 47  
 dpoc\_lithuania@msd.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@msd.com

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
 Tel.: +36 1 8885300  
 hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**

BERLIN-CHEMIE AG

Tel: +49 (0) 30 67070

**Eesti**

Merck Sharp &amp; Dohme OÜ

Tel.: +372 6144 200

dpoc.estonia@msd.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp &amp; Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd\_info@merck.com

**France**

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp &amp; 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@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

Neopharmed Gentili S.p.A.

Tel: +39 02891321

regulatory@neogen.it

**Κύπρος**

Merck Sharp &amp; Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

**Nederland**

Merck Sharp &amp; Dohme B.V.

Tel.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

medinfo.norway@msd.com

**Österreich**

Merck Sharp &amp; 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 &amp; Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp &amp; 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 &amp; 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

**Sverige**

Merck Sharp &amp; Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }**

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.