

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Januvia 25 mg filmtabletta

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

25 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrát tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta (tabletta).

Kerek, rózsaszínű filmtabletta, egyik oldalán „221” jelöléssel.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Januvia 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtt betegek glikémiás kontrolljának javítására javallott:

monoterápiában

- olyan betegek esetén, akiknél a diéta és a testmozgás önmagában történő alkalmazása mellett a kontroll nem megfelelő, és akik számára a metformin ellenjavallatok vagy intolerancia miatt nem alkalmazható.

kettős orális terápiában, a következő szerekkel kombinálva

- metforminnal kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett egyedül metformint alkalmazva a glikémiás kontroll nem megfelelő.
- szulfonilureával kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett egyedül a szulfonilurea maximális tolerált adagja nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt, és a metformin ellenjavallatok vagy intolerancia miatt nem alkalmazható.
- peroxiszóma-proliferátor aktiválta receptor gamma (PPAR $\gamma$ )-agonistával (pl. tiazolidindion), ha a PPAR $\gamma$ -agonista alkalmazása helyénvaló, és ha a diéta és testmozgás mellett a PPAR $\gamma$ -agonista nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt.

hármasszoros orális terápiában, a következő szerekkel kombinálva

- szulfonilureával és metforminnal kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett az ezzel a két gyógyszerrel végzett együttes kezelés nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt.
- PPAR $\gamma$ -agonistával és metforminnal kombinációban adva, amennyiben a PPAR $\gamma$ -agonista alkalmazása helyénvaló, és ha a diéta és testmozgás, valamint az ezeket a gyógyszereket tartalmazó kettős terápia mellett a glikémiás kontroll nem megfelelő.

A Januvia szintén javallott inzulin kiegészítő terápiájaként (metforminnal vagy anélkül), ha a diéta és testmozgás és az inzulin állandó dózisa mellett a glikémiás kontroll nem megfelelő.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

### Adagolás

Az adag 100 mg szitagliptin, naponta egyszer. Metforminnal és/vagy PPAR $\gamma$ -agonistával együttesen alkalmazva, a metformin és/vagy a PPAR $\gamma$ -agonista dózisát változatlanul kell hagyni, és a Januviát a gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni.

Ha a Januviát egy szulfonilureával vagy inzulinnal kombinációban alkalmazzák, a hipoglikémia kockázatának csökkentése érdekében fontolóra kell venni a szulfonilurea vagy inzulin alacsonyabb dózisának alkalmazását (lásd 4.4 pont).

Ha a Januvia egy adagja kimaradt, azt azonnal pótolni kell, amint a beteg észreveszi. Ugyanazon a napon nem szabad dupla adagot bevenni.

### Különleges betegcsoportok

#### *Veseelégtelenség*

Szitagliptin és egyéb antidiabetikum együttes alkalmazásának fontolóra vételekor ellenőrizni kell a szitagliptin veseelégtelenségben szenvedő betegeknél történő alkalmazásának feltételeit.

Az enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegek (glomeruláris filtrációs ráta [GFR]  $\geq 60$  -  $< 90$  ml/perc) esetében dózismódosításra nincs szükség.

A közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek (GFR  $\geq 45$  -  $< 60$  ml/perc) esetében dózismódosításra nincs szükség.

A közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében (GFR  $\geq 30$  -  $< 45$  ml/perc) a Januvia adagja naponta egyszer 50 mg.

A súlyos veseelégtelenségben szenvedő (GFR  $\geq 15$  -  $< 30$  ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben („end-stage renal disease” – ESRD) szenvedő betegeknél (GFR  $< 15$  ml/perc), beleértve a hemodialízist vagy peritoneális dialízist igénylő betegeket, a Januvia adagja naponta egyszer 25 mg. A kezelés a dialízis időpontjától függetlenül alkalmazható.

Mivel a vesefunkció alapján dózismódosításra van szükség, a vesefunkciós értékeknek a Januvia alkalmazásának megkezdése előtti és ezt követően rendszeres vizsgálata javasolt.

#### *Májelégtelenség*

Az enyhe vagy közepesen súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében a dózis módosítására nincs szükség. A Januviát súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek körében nem vizsgálták, ezért körültekintéssel kell alkalmazni (lásd 5.2 pont).

Mivel azonban a szitagliptin elsősorban a vesén keresztül ürül ki, a súlyos májelégtelenség várhatóan nem befolyásolja a szitagliptin farmakokinetikáját.

#### *Időskor*

A dózis életkor alapján történő módosítására nincs szükség.

#### *Gyermekek és serdülők*

A szitagliptin biztonságosságát és hatásosságát gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

A Januvia étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

## 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 4.4 és 4.8 pont).

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### Általános tudnivalók

A Januvia nem alkalmazható 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében vagy diabeteses ketoacidosis kezelésére.

##### Acut pancreatitis

A DPP-4-gátlók alkalmazása az acut pancreatitis kialakulásának kockázatával jár. A betegeket tájékoztatni kell az acut pancreatitis jellemző tünetéről, a tartós, erős hasi fájdalomról. A szitagliptin szedésének leállítását követően (szupportív kezeléssel vagy anélkül) a pancreatitis gyógyulását figyelték meg, de nagyon ritka esetekben nekrotizáló vagy haemorrhagiás pancreatitist és/vagy halálesetet is jelentettek. Ha pancreatitis gyanúja áll fenn, a Januvia és más potenciálisan gyanúsítható gyógyszerek szedését abba kell hagyni. Amennyiben acut pancreatitis igazolódik, a Januvia szedését nem szabad újra elkezdni. Körültekintően kell eljárni olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében pancreatitis szerepel.

##### Hipoglikémia a gyógyszer egyéb antihyperglykémias gyógyszerekkel kombinációban való alkalmazása esetén

A Januviával folytatott klinikai vizsgálatok során a Januviát monoterápiában, illetve hipoglikémiát köztudottan nem okozó gyógyszerekkel kombinációban (pl.: metforminnal és/vagy egy PPAR $\gamma$ -agonistával) alkalmazva a szitagliptin használata mellett jelentett, illetve a placebót szedő betegek körében előforduló hipoglikémiás esetek aránya hasonló volt. Szitagliptin inzulinnal vagy egy szulfonilureával kombinációban történő alkalmazásakor hipoglikémiát figyeltek meg. Ennélfogva tehát a hipoglikémia kockázatát csökkentendő, meg kell fontolni a szulfonilurea vagy az inzulin alacsonyabb dózisának alkalmazását (lásd 4.2 pont).

##### Vesekárosodás

A szitagliptin a veséken keresztül választódik ki. A normál vesefunkciójú betegeknél megfigyeltekhez hasonló szitagliptin-plazmakoncentrációk eléréséhez alacsonyabb dózisok javasoltak a < 45 ml/perc GFR értékkel rendelkező, illetve hemodialízist vagy peritoneális dialízist igénylő, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegeknél (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Szitagliptin és egyéb antidiabetikum együttes alkalmazásának fontolóra vételekor ellenőrizni kell a szitagliptin vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásának feltételeit.

##### Túlérzékenységi reakciók

Szitagliptinnel kezelt betegeknél a forgalomba hozattal követően súlyos túlérzékenységi reakciókat jelentettek. E reakciók közé tartoznak az anafilaxia, angioödéma és exfoliatív bőrelváltozások, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát. E reakciók a kezelés megkezdését követő első 3 hónapon belül – egyes jelentések szerint az első adagot követően – alakultak ki. Amennyiben túlérzékenységi reakció gyanúja merül fel, a Januvia szedését abba kell hagyni. Meg kell állapítani a reakció egyéb lehetséges okait, és a diabetes kezelésének más módját kell megkezdni.

##### Bullosus pemphigoid

A DPP-4-gátlókat – beleértve a szitagliptint is – szedő betegeknél a forgalomba hozattal követően bullosus pemphigoidról számoltak be. Ha bullosus pemphigoid gyanúja áll fenn, a Januvia szedését abba kell hagyni.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

##### Más gyógyszerek hatása a szitagliptinre

Az alábbiakban ismertetett klinikai adatok arra utalnak, hogy kicsi annak a kockázata, hogy a szitagliptin az együttesen alkalmazott készítményekkel klinikailag jelentős kölcsönhatásba lép.

Az *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a szitagliptin korlátozott metabolizmusáért elsődlegesen a CYP3A4 enzim felelős, a CYP2C8 közreműködésével. A normál vesefunkcióval bíró betegek esetében a metabolizmus – beleértve a CYP3A4-en keresztül történő metabolizmust – csak kis szerepet játszik a szitagliptin kiürülésében. Súlyos vesekárosodás, illetve végstádiumú vesebetegség („end stage renal disease” – ESRD) esetén a metabolizmus a szitagliptin kiválasztásában jelentősebb

szerepet játszhat. Ezen oknál fogva lehetséges tehát, hogy az erős CYP3A4-inhibitorok (pl.: ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromicin) a súlyos vesekárosodásban vagy ESRD-ben szenvedő betegek esetében megváltoztathatják a szitagliptin farmakokinetikáját. Az erős CYP3A4-inhibitorok hatásait vesekárosodásban szenvedők esetében klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták.

Az *in vitro* transzport vizsgálatok azt mutatták, hogy a szitagliptin a p-glikoprotein és az organikus anion transzporter-3 (OAT3) szubsztrátja. A szitagliptin OAT3-mediált transzportját a probenecid *in vitro* gátolta, noha a klinikailag jelentős kölcsönhatások kockázata alacsonynak bizonyult. Az OAT3-inhibitorok együttes alkalmazását *in vivo* nem értékelték.

**Metformin:** Napi kétszeri 1000 mg metformin ismételt adagolása nem változtatta meg jelentősen az együtt adott 50 mg szitagliptin farmakokinetikáját a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekben.

**Ciklosporin:** Elvégeztek egy vizsgálatot, hogy megállapítsák az erős p-glikoprotein-inhibitorok minősülő ciklosporin hatását a szitagliptin farmakokinetikájára. A szitagliptin egyszeri, orálisan adott 100 mg-os adagjának együttes alkalmazása egyszeri, orálisan adott 600 mg ciklosporinnal hozzávetőleg 29%-kal emelte meg a szitagliptin AUC-értékét, és 68%-kal a  $C_{max}$ -értékét. A szitagliptin farmakokinetikájának ezen változásai nem voltak klinikailag jelentősnek tekinthetők. A szitagliptin vese-clearance-e nem módosult jelentős mértékben. Nem várható tehát jelentős interakció egyéb p-glikoprotein-inhibitorokkal.

#### A szitagliptin más készítményekre gyakorolt hatásai

**Digoxin:** A szitagliptin csekély mértékben befolyásolta a plazma-digoxin-koncentrációt. Napi 0,25 mg digoxin és 100 mg szitagliptin 10 napon át történő együttes alkalmazása a digoxin plazma AUC-értékét átlagosan 11%-kal, míg a plazma  $C_{max}$ -értékét átlagosan 18%-kal emelte meg. A digoxin dózismódosítása nem javasolt. A digoxin-toxicitás kockázatának kitett betegeket azonban monitorozni kell, amennyiben a szitagliptin és a digoxin együttes alkalmazására kerül sor.

Az *in vitro* adatok alapján a szitagliptin nem gátolja és nem is indukálja a CYP450 izoenzimeket. A klinikai vizsgálatok során a szitagliptin nem változtatta meg jelentős mértékben a metformin, gliburid, szimvasztatin, rozigitazon, warfarin vagy orális fogamzásgátlók farmakokinetikáját, mely *in vivo* bizonyítja a CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 és az organikus kation-transzporter („organic cationic transporter” – OCT) szubsztrátokkal szemben mutatott alacsony interakciós hajlamot. *In vivo* a szitagliptin a p-glikoproteint enyhén gátolhatja.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

A szitagliptin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű információ. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak magas dózisos alkalmazása mellett (lásd 5.3 pont). Az emberi kockázat mértéke nem ismeretes. Az emberekre vonatkozó adatok hiánya miatt a Januvia alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a szitagliptin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletek azt mutatják, hogy a szitagliptin kiválasztódik az anyatejbe. A Januvia alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt.

### Termékenység

Az állatkísérleti adatok nem utalnak arra, hogy a szitagliptin-kezelés hatással lenne a férfi és női termékenységre. Humán adatok nincsenek.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Januvia nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésékor figyelembe kell venni azonban, hogy beszámoltak szédülésről és álomosságról.

Továbbá a Januvia és egy szulfonilurea vagy inzulin együttes szedésekor a betegek figyelmét fel kell hívni a hipoglikémia veszélyére.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Súlyos mellékhatásokról, köztük pancreatitistról és túlérzékenységi reakciókról számoltak be. Hipoglikémiáról számoltak be szulfonilureával (4,7% – 13,8%) és inzulinnal (9,6%) való kombinációban (lásd 4.4 pont).

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások az 1. táblázatban szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva. Az előfordulási arányok meghatározása a következő: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

#### 1. táblázat. A placebo-kontrollos, szitagliptin monoterápiát alkalmazó klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően felismert mellékhatások gyakorisága

Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
thrombocytopenia	Ritka
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
túlérzékenységi reakciók, beleértve az anaphylaxiás reakciókat is <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
hypoglykaemia <sup>†</sup>	Gyakori
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
fejfájás	Gyakori
szédülés	Nem gyakori
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
interstitialis tüdőbetegség <sup>*</sup>	Gyakoriság nem ismert
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
székrekedés	Nem gyakori
hányás <sup>*</sup>	Gyakoriság nem ismert
acut pancreatitis <sup>*,†,‡</sup>	Gyakoriság nem ismert
fatális és nem fatális kimenetelű haemorrhagiás és nekrotizáló pancreatitis <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
pruritus <sup>*</sup>	Nem gyakori
angiooedema <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
kiütés <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
urticaria <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
cutan vasculitis <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
exfoliatív bőrelváltozások, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát is <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
bullosus pemphigoid <sup>*</sup>	Gyakoriság nem ismert
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
arthralgia <sup>*</sup>	Gyakoriság nem ismert

Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
myalgia*	Gyakoriság nem ismert
hátfájás*	Gyakoriság nem ismert
arthropathia*	Gyakoriság nem ismert
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
vesefunkció-károsodás	Gyakoriság nem ismert
acut veseelégtelenség*	Gyakoriság nem ismert

\*A mellékhatásokat a forgalomba hozatalt követő felügyelet során azonosították.

† Lásd 4.4 pont.

‡ Lásd alább, a *TECOS cardiovascularis biztonságossági vizsgálatra* vonatkozó részt.

#### A kiválasztott mellékhatások leírása

A fent ismertetett, gyógyszerrel összefüggő mellékhatások mellett a gyógyszerrel történő ok-okozati viszony feltüntetése nélkül jelentett, és szitagliptinnel kezelt betegek legalább 5%-ánál vagy ennél gyakrabban fellépő nemkívánatos események közé tartozott a felső légúti fertőzés és a nasopharyngitis. A további, a gyógyszerrel történő ok-okozati összefüggéstől függetlenül jelentett, és a szitagliptinnel kezelt betegeknél gyakrabban (a kontrollcsoporthoz képest a szitagliptin mellett az 5%-os szintet el nem érő, de > 0,5%-nál magasabb gyakoriság mellett) előforduló mellékhatások közé tartozott az osteoarthritis és a végtagfájdalom.

A szitagliptin és más antidiabetikumok kombinációjának alkalmazását értékelő vizsgálatok során egyes mellékhatásokat gyakrabban figyeltek meg, mint a szitagliptin monoterápiás vizsgálatokban. Ezek közé tartozik a hypoglykaemia (szulfonilurea és metformin kombinációja mellett gyakorisága „nagyon gyakori” volt), influenza ((metforminnal vagy anélkül kapott) inzulin mellett „gyakori” volt), hányinger és hányás (metformin mellett „gyakori” volt), flatulencia (metformin vagy pioglitazon mellett „gyakori” volt), székrekedés (szulfonilurea és metformin kombinációja mellett „gyakori” volt), perifériás oedema (pioglitazon vagy a pioglitazon és metformin kombinációja mellett „gyakori” volt), aluszékonyosság és hasmenés (metformin mellett „nem gyakori” volt), valamint a szájszárazság ((metforminnal vagy anélkül kapott) inzulin mellett „nem gyakori” volt).

#### *TECOS cardiovascularis biztonságossági vizsgálat*

A szitagliptin mellett megfigyelt cardiovascularis végpontokat értékelő vizsgálatban (TECOS – Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin) 7332, napi 100 mg (vagy  $\geq 30$  és  $< 50$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> értékű kiindulási eGFR esetén napi 50 mg) szitagliptinnel kezelt, valamint 7339, placebóval kezelt beteg vett részt a beválasztás szerinti populációban. Mindkét kezelést a HbA<sub>1c</sub> és CV kockázati tényezőkre vonatkozó regionális standardokat célzó általános kezelés mellett alkalmazták. A szitagliptint kapó betegeknél fellépő, súlyos nemkívánatos események összesített előfordulási aránya hasonló volt a placebót kapóknál megfigyelthez.

A beválasztás szerinti populációban a kiinduláskor inzulint és/vagy szulfonilureát kapó betegeknél a súlyos hypoglykaemia előfordulási aránya 2,7% volt a szitagliptinnel kezelt betegeknél, és 2,5% a placebóval kezeltéknél. Az inzulint és/vagy szulfonilureát a kiinduláskor nem kapó betegeknél a súlyos hypoglykaemia előfordulási aránya 1,0% volt a szitagliptinnel kezelt betegeknél, és 0,7% a placebóval kezeltéknél. Az igazolt pancreatitis események előfordulási aránya 0,3% volt a szitagliptinnel kezelt betegeknél, és 0,2% a placebóval kezeltéknél.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túlادagolás

A kontrollós klinikai vizsgálatok során egészséges résztvevők legfeljebb 800 mg, egyszeri szitagliptin-dózist kaptak. Egy vizsgálatban a szitagliptin 800 mg-os adagja mellett minimális, klinikailag nem releváns mértékű QTc-emelkedést figyeltek meg. Klinikai vizsgálatokban 800 mg feletti dózissal

kapcsolatban nincs tapasztalat. A fázis I., dóziskereső vizsgálatok során legfeljebb 10 napig adagolt, naponta legfeljebb 600 mg szitagliptin-dózis, illetve legfeljebb 28 napig adagolt, naponta legfeljebb 400 mg szitagliptin-dózis mellett nem figyeltek meg dóziszfüggő klinikai mellékhatásokat.

Túladagolás esetén helyénvaló az általános szupportív eljárások alkalmazása pl.: a fel nem szívódott anyag eltávolítása a tápcsatornából, klinikai megfigyelés (elektrokardiogram készítését is beleértve) valamint szükség esetén szupportív terápia bevezetése.

A szitagliptin közepes mértékben dializálható. A klinikai vizsgálatokban a dózis hozzávetőleg 13,5%-a volt eltávolítható egy 3-4 órás hemodialízis-kezelés során. Amennyiben klinikailag indokolt, fontolóra kell venni a hosszabb ideig tartó hemodialízis lehetőségét. Nem ismeretes, hogy a szitagliptin dializálható-e peritoneális dialízissel.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, Dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-inhibitorok, ATC kód: A10BH01.

#### Hatásmechanizmus

A Januvia a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-inhibitoroként ismert orális antidiabetikumok osztályának tagja. A glikémiás kontroll e gyógyszer alkalmazása mellett megfigyelt javulása az aktív inkretin hormonok szintjének növelésével állhat összefüggésben. Az inkretin hormonokat – beleértve az 1. típusú glukagonszerű peptidet (GLP-1) és a glükózdependens inzulinotróp polipeptidet (GIP) – a bél egész nap termeli, és szintjük az étkezést követően megnő. Az inkretinek a glükóz-homeosztázis fiziológiai szabályozásában szerepet játszó endogén rendszer részei. Normális vagy emelkedett vércukor-koncentráció esetén a GLP-1 és a GIP, a ciklikus AMP-vel működő intracelluláris jelátvitelen keresztül fokozzák a pancreas béta-sejtjeiben az inzulin termelését és felszabadulását. A GLP-1 vagy a DPP-4-inhibitorokkal történő kezelés a 2-es típusú diabeteses állatokkal végzett kísérletek során javította a béta-sejtek glükózzal szemben mutatott válaszkészségét, valamint stimulálta az inzulin bioszintézisét és felszabadulását. A magasabb inzulinszint mellett megélenkül a szövetek glükózfelvétele. A GLP-1 ezen kívül csökkenti a pancreas alfa-sejtjeinek glukagon-kiválasztását. A csökkent glukagon-koncentráció és a magasabb inzulinszint a máj glükóztermelésének visszaeséséhez vezet, mely a vércukorszint csökkenését eredményezi. A GLP-1 és a GIP hatását tekintve glükóz-dependens, mivel alacsony vércukor-koncentráció esetén a GLP-1 nem stimulálja az inzulinfelszabadulást, és nem szupprimálja a glukagonelválasztást. Mind a GLP-1, mind a GIP esetében az inzulinfelszabadulás stimulálása felerősödik, ahogy a glükózkoncentráció a normális fölé emelkedik. Továbbá a GLP-1 a hipoglikémiára adott normális glukagon-választ nem gátolja. A GLP-1 és GIP aktivitását a DPP-4 enzim korlátozza, mely gyorsan hidrolizálja az inkretin hormonokat, így inaktív termékek képződnek. A szitagliptin megakadályozza az inkretin hormonok DPP-4 általi hidrolízisét, ezáltal növelve az aktív GLP-1 és GIP plazmakoncentrációját. Az aktív inkretinek szintjének növelésével a szitagliptin glükózdependens módon növeli az inzulin felszabadulását, és csökkenti a glukagon szintjét. 2-es típusú diabetesben szenvedő, hiperglikémiás betegeknek az inzulin és glukagon szintjének ezen változásai alacsonyabb hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)-szinthez, valamint alacsonyabb éhomi és posztprandiális glükóz-koncentrációhoz vezetnek. A szitagliptin glükóz-dependens mechanizmusa különbözik a szulfonilureák mechanizmusától, amely még alacsony glükózsztint mellett is növeli az inzulinelválasztást, ami 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknek és egészséges személyeknek is hipoglikémiához vezethet. A szitagliptin a DPP-4 enzim hatékony és igen szelektív inhibitora, és terápiás koncentrációban nem gátolja a nagyon hasonló DPP-8 és DPP-9 enzimeket.

Egy egészséges résztvevővel folytatott, kétnapos vizsgálat során, az önmagában adagolt szitagliptin növelte az aktív GLP-1-koncentrációkat, míg az önmagában adagolt metformin hasonló mértékben növelte mind az aktív GLP-1-koncentrációt, mind pedig a GLP-1 összkoncentrációt. A szitagliptin metforminnal történő együttes adása additív hatással volt az aktív GLP-1-koncentrációkra. Az aktív GIP-koncentrációkat a szitagliptin növelte, de a metformin nem.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Összességében véve a szitagliptin monoterápiában vagy kombinációs terápiában történő alkalmazása javította a glikémiás kontrollt (lásd 2. táblázat).

A szitagliptin-monoterápia hatásosságát és biztonságosságát két vizsgálat során értékelték. A két, egyenként 18 és 24 hetes vizsgálatban a napi egyszeri 100 mg szitagliptinnel történő monoterápiás kezelés a placebóval összehasonlítva jelentős mértékben javította a HbA<sub>1c</sub>, az éhomi plazma-glükóz (FPG) és az étkezést követő 2 órán belül mért glükóz (2 órás PPG) szintjét. Javulás mutatkozott a bétasejt-funkcióra utaló helyettes markerek, beleértve a HOMA-β („Homeostasis Model Assessment-β”) mutató markert, a proinzulin-inzulin arány, valamint a gyakori mintavétellel együttjáró étkezési tolerancia-teszt során mért béta-sejt válaszkészség terén. A szitagliptinnel kezelt betegek között előforduló hipoglikémiás esetek száma hasonló volt a placebóval kezelt betegek között megfigyelthez. A szitagliptin-terápia mellett – a placebóval kezelt betegek enyhe testsúlycsökkenésével összehasonlítva – egyik vizsgálatban sem nőtt a kiindulási testsúly.

Két 24 hetes vizsgálatban, melyek során a napi egyszer 100 mg szitagliptint hozzáadott terápiaként metforminnal, illetve pioglitazonnal kombinációban alkalmazták, a glikémiás paraméterek jelentős javulását figyelték meg. A testsúlyban a vizsgálat megkezdése óta bekövetkezett változás a szitagliptinnel kezelt betegek esetén a placebóhoz viszonyítva hasonló volt. E vizsgálatokban hasonló arányban jelentettek hipoglikémiát a szitagliptinnel vagy placebóval kezelt betegek között.

Az egyedül glimepiridhez illetve glimepirid és metformin kombinációjához adott (napi egyszer 100 mg) szitagliptin hatásosságának és biztonságosságának értékelésére egy 24 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek el. Az egyedül glimepiridhez vagy glimepirid és metformin kombinációjához adott szitagliptin jelentős javulást eredményezett a glikémiás paraméterek terén. A szitagliptinnel kezelt betegek a placebót kapókhöz képest enyhe testsúlynövekedést mutattak.

Pioglitazon és metformin kombinációjához adott (napi egyszer 100 mg) szitagliptin hatásosságának és biztonságosságának értékelésére egy 26 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatot terveztek. A pioglitazon és metformin kombinációjához adott szitagliptin a glikémiás paraméterek jelentős javulását eredményezte. A kiindulási testsúly-értékekben bekövetkező változás hasonló volt a szitagliptinnel kezelt betegek és a placebót kapó betegek esetében. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága szintén hasonló volt a szitagliptinnel kezelt betegek és a placebót kapó betegek esetében.

Egy 24 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatot állítottak össze (legalább 10 hete állandó adagolású) inzulin mellett és (legalább 1500 mg) metforminnal vagy anélkül adott szitagliptin (100 mg naponta egyszer) hatásosságának és biztonságosságának megállapítása céljából. Az előkevert inzulint alkalmazó betegeknél az átlagos napi adag 70,9 E volt. A nem előkevert (közepes/hosszú hatású) inzulint alkalmazó betegeknél az átlagos napi adag 44,3 E volt. Szitagliptin inzulinhoz történő hozzáadása a glikémiás paraméterek szignifikáns javulását eredményezte. A vizsgálat megkezdésekor mért testtömegben egyik csoportban sem következett be jelentős változás.

A kezdő kezelés egy 24 hetes, placebo-kontrollos, faktoriális elrendezésű vizsgálata során a metforminnal (napi kétszer 500 mg vagy 1000 mg) kombinációban adott napi kétszer 50 mg szitagliptin bármelyik monoterápiával összehasonlítva jelentős javulást eredményezett a glikémiás paraméterekben. A szitagliptin és metformin kombinációjával elért testsúlycsökkenés hasonló volt a csak metformin vagy placebo alkalmazása mellett megfigyelthez, míg a szitagliptin önmagában történő alkalmazásakor az alapértékekben nem mutatkozott változás. A hipoglikémia az egyes kezelési csoportokban hasonló arányban fordult elő.

**2. táblázat: A placebo-kontrollos monoterápiát és kombinációs terápiát alkalmazó vizsgálatokban mért HbA<sub>1c</sub> eredmények\***

Vizsgálat	Átlagos kiindulási HbA <sub>1c</sub> (%)	A kiindulási HbA <sub>1c</sub> (%) értékekhez képest mutatózó átlagos eltérés <sup>†</sup>	A placebo-ra korrigált HbA <sub>1c</sub> (%) értékek terén mutatózó átlagos eltérés <sup>†</sup> (95% CI)
<b>Monoterápiás vizsgálatok</b>			
Napi egyszer 100 mg szitagliptin <sup>§</sup> (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,4)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin <sup>  </sup> (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,6)
<b>Kombinációs terápiás vizsgálatok</b>			
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő metformin-terápiához adva <sup>  </sup> (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,5)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő pioglitazon-terápiához adva <sup>  </sup> (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő glimepirid-terápiához adva <sup>  </sup> (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,3)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő glimepirid+metformin-terápiához adva <sup>  </sup> (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő pioglitazon + metformin-terápiához adva <sup>#</sup> (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,5)
Kezdő terápia (naponta kétszer) <sup>  </sup> : szitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8, -1,3)

Vizsgálat	Átlagos kiindulási HbA <sub>1c</sub> (%)	A kiindulási HbA <sub>1c</sub> (%) értékekhez képest mutatózó átlagos eltérés <sup>†</sup>	A placebo korrigált HbA <sub>1c</sub> (%) értékek terén mutatózó átlagos eltérés <sup>†</sup> (95% CI)
Kezdő terápia (naponta kétszer) <sup>  </sup> : szitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,8)
Szitagliptin 100 mg naponta egyszer folyamatban lévő inzulin- (+/- metformin)-terápiához adva <sup>  </sup> (N=305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,7, -0,4)

\*A kezelt populáció minden betege (kezelési szándék szerinti analízis).

<sup>†</sup>Az előzőleg adott antihyperglükémiás terápiai státuszhoz és a vizsgálatba történő belépéskor mért értékhez igazított legkisebb négyzetek módszere.

<sup>‡</sup> p<0,001 a placeboval vagy placebo+kombinációs kezeléssel összehasonlítva.

<sup>§</sup>A 18. héten mért HbA<sub>1c</sub> (%).

<sup>||</sup>A 24. héten mért HbA<sub>1c</sub> (%).

<sup>#</sup>A 26. héten mért HbA<sub>1c</sub> (%).

<sup>¶</sup>Az 1. vizitkor alkalmazott metforminra (igen/nem), az 1. vizitkor alkalmazott inzulinmennyiségre (előkevert, illetve nem előkevert [közepes vagy hosszú hatástartamú]), ill. a kiindulási vizit értékére korrigált legkisebb négyzetek átlaga. A terápiai alcsoportok (metformin és inzulin alkalmazása) esetén észlelt interakciók nem voltak szignifikánsak (p >0,10).

Egy 24 hetes aktív (metformin)-kontrollos vizsgálatot állítottak össze a napi egyszer adott 100 mg szitagliptin (N=528) hatásosságának és biztonságosságának kiértékelésére a metforminnal (N=522) összehasonlítva, diéta és testmozgás mellett nem megfelelő glikémiás kontrollal rendelkező betegeknek, akik nem részesültek antihyperglükémiás kezelésben (legalább 4 hónapja nem kaptak terápiát). A metformin átlagos adagja hozzávetőleg naponta 1900 mg volt. A HbA<sub>1c</sub> csökkenése a kiinduláskor mért 7,2%-os átlagértékhez képest a szitagliptinnel -0,43% és a metforminnal pedig -0,57% volt (protokoll szerinti elemzés). A gyógyszerrel összefüggőnek tartott gasztrointesztinális mellékhatások összesített előfordulási aránya a szitagliptinnel kezelt betegeknek 2,7% volt, szemben a metforminnal kezelt betegeknek megfigyelt 12,6%-kal. A hipoglikémia előfordulási aránya a két kezelési csoportban nem különbözött jelentős mértékben (szitagliptin: 1,3%, metformin: 1,9%). A testsúly a kiindulási értékhez képest mindkét csoportban csökkent (szitagliptin: -0,6 kg, metformin: -1,9 kg).

Egy vizsgálatban, mely a hozzáadott napi egyszeri 100 mg szitagliptin vagy glipizid (szulfonilurea) hatásosságát és biztonságosságát vizsgálta a metformin-monoterápia mellett nem kielégítő glikémiás kontrollal rendelkező betegeknek, a szitagliptin hasonló volt a glipizidhez a HbA<sub>1c</sub> csökkentése terén. A komparátor csoportban a glipizid átlagos dózisa napi 10 mg volt, a vizsgálat alatt a betegek körülbelül 40%-ának volt szüksége naponta ≤5 mg-os glipizid-dózisra. A szitagliptin-csoportban azonban több beteg hagyta abba a kezelést a gyógyszer hatásosságának hiánya miatt, mint a glipizid-csoportban. A szitagliptinnel kezelt betegek testsúlya a kiindulási állapothoz képest jelentős mértékű átlagos csökkenést (-1,5 kg) mutatott a glipiziddel kezelt betegek jelentős testsúlynövekedésével (+1,1 kg) szemben. E vizsgálatban a proinzulin-inzulin arány, mely az inzulinszintézis és -felszabadulás hatásosságának markere, a szitagliptin-kezelés hatására javult, míg a glipizid-kezelés hatására romlott. A hipoglikémiás esetek előfordulási aránya a szitagliptin-csoportban jelentősen alacsonyabb volt (4,9%), mint a glipizid-csoportban (32,0%).

Egy 24 hetes, placebo-kontrollos, 660 beteg bevonásával végzett vizsgálatot úgy terveztek meg, hogy értékelje a glargin inzulinhoz (legalább 1500 mg) metforminnal vagy anélkül adott (napi egyszer 100 mg) szitagliptin inzulincsökkentő hatásosságát és biztonságosságát az inzulin-terápia intenzifikálása idején. A HbA<sub>1c</sub> kiindulási értéke 8,74% volt, míg az inzulin kiindulási dózisa napi 37 NE volt. A betegeket arra utasították, hogy glargin inzulin adagjukat az ujjbegyből vett vérminták éhomi glükózértékei alapján határozzák meg. A 24. héten a napi inzulindózis növekedése a szitagliptinnel kezelt betegeknek napi 19 NE, míg a placeboval kezelt betegeknek napi 24 NE volt. A HbA<sub>1c</sub> csökkenése a szitagliptinnel és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknek

-1,31% volt, összehasonlítva a placebóval és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknek megfigyelt -0,87%-kal, mely -0,45%-os különbséget [95% CI: -0,60, -0,29] mutat. A hipoglikémia előfordulási gyakorisága a szitagliptinnel és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknek 25,2%, míg a placebóval és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknek 36,8% volt. A különbség főként annak tulajdonítható, hogy a placebo-csoport betegei nagyobb arányban tapasztaltak 3 vagy ennél több hipoglikémiás epizódot (9,4 vs. 19,1%). A súlyos hipoglikémia gyakoriságát illetően nem mutatkozott különbség.

Közepesen súlyos/súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekkel végeztek egy vizsgálatot, melynek során naponta egyszer 25 vagy 50 mg szitagliptint hasonlítottak össze napi 2,5-20 mg glipiziddel. A vizsgálatba 423, krónikus vesekárosodásban szenvedő beteget (becsült glomeruláris filtrációs ráta <50 ml/perc) vontak be. Ötvennégy hét után a HbA<sub>1c</sub> kiindulási értékének átlagos csökkenése -0,76% volt a szitagliptin, és -0,64% a glipizid alkalmazása mellett (protokoll szerinti analízis). Ebben a vizsgálatban a naponta egyszer alkalmazott 25 vagy 50 mg szitagliptin hatásossági és biztonságossági profilja általánosságban hasonló volt a normál vesefunkciójú betegeknek egyéb monoterápiás vizsgálatokban megfigyeltékhez. A hipoglikémia előfordulási aránya a szitagliptin-csoportban lényegesen alacsonyabb volt (6,2%), mint a glipizid-csoportban (17,0%). Szintén jelentős különbség mutatkozott a csoportok között a kiindulási testsúly változását illetően (szitagliptin: -0,6 kg, glipizid: +1,2 kg).

Egy másik, 129, végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dializált beteggel végzett vizsgálat során napi 25 mg szitagliptint hasonlítottak össze napi 2,5 mg – 20 mg glipiziddel. Ötvennégy hét után a HbA<sub>1c</sub> kiindulási értékének átlagos csökkenése -0,72% volt a szitagliptin és -0,87% a glipizid alkalmazása mellett. Ebben a vizsgálatban a naponta egyszer alkalmazott 25 mg szitagliptin hatásossági és biztonságossági profilja általánosságban hasonló volt a normál vesefunkciójú betegeknek egyéb monoterápiás vizsgálatokban megfigyeltékhez. A hipoglikémia előfordulási aránya nem különbözött lényegesen a kezelési csoportokban (szitagliptin: 6,3%, glipizid: 10,8%).

Egy másik vizsgálatban, melyet 91, 2-es típusú diabetesben és krónikus vesekárosodásban (kreatinin-clearance <50 ml/perc) szenvedő beteg részvételével folytattak, a naponta egyszer 25 vagy 50 mg szitagliptin-kezelés biztonságossága és tolerálhatósága általánosságban hasonló volt a placebóhoz. Ezenkívül 12 hét után a HbA<sub>1c</sub> (szitagliptin: -0,59%; placebo: -0,18%) és FPG (szitagliptin: -25,5 mg/dl; placebo: -3,0 mg/dl) átlagos csökkenése általánosságban hasonló volt a normál vesefunkciójú betegeknek egyéb monoterápiás vizsgálatokban megfigyeltékhez (lásd 5.2 pont).

A TECOS egy randomizált vizsgálat volt, melynek beválasztás szerinti populációjában 14 671,  $\geq 6,5 - 8,0\%$  közötti HbA<sub>1c</sub> értékkel rendelkező, igazolt CV betegségben szenvedő beteg vett részt, akik (7332-en) napi 100 mg (vagy  $\geq 30$  és  $< 50$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> értékű kiindulási eGFR esetén napi 50 mg) szitagliptint vagy (7339-en) placebót kaptak a HbA<sub>1c</sub> és CV kockázati tényezőkre vonatkozó regionális standardokat célzó általános kezelés mellé. A  $< 30$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> eGFR értékkel rendelkező betegek nem voltak bevonhatóak a vizsgálatba. A vizsgálati populációba 2004,  $\geq 75$  éves beteg és 3324, vesekárosodásban szenvedő beteg (eGFR  $< 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) tartozott.

A vizsgálat folyamán a szitagliptin és placebo csoportok közötti becsült átlagos összkülönbség (standard deviáció) 0,29% (0,01), 95%-os CI (-0,32, -0,27);  $p < 0,001$  volt.

Az elsődleges cardiovascularis végpont az alábbi események első előfordulására vonatkozó összetett végpont volt: cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, nem halálos kimenetelű stroke, illetve instabil angina miatti hospitalizáció. A másodlagos cardiovascularis végpontok közé tartozott a cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus vagy nem halálos kimenetelű stroke; az elsődleges összetett végpont egyes összetevőinek első előfordulása; az összhálalozás; valamint a pangásos szívelégtelenség miatti hospitalizáció.

A 3 éves medián időtartamú követés után a szokásos kezeléssel együtt adott szitagliptin, a szitagliptin nélkül adott szokásos kezeléssel összehasonlítva nem növelte a jelentősebb cardiovascularis nemkívánatos események kockázatát vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatát a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek (3. táblázat).

3. táblázat Az összetett cardiovascularis végpontok és a főbb másodlagos végpontok arányai

	Szitagliptin 100 mg		Placebo		Kockázati arány (95%-os CI)	p-érték <sup>†</sup>
	N (%)	100 beteg évre vonat- kozó előfor- dulási arány*	N (%)	100 beteg évre vonat- kozó előfor- dulási arány*		
<b>A kezelési szándék szerinti populáció elemzése</b>						
<b>A betegek száma</b>	7332		7339			
<b>Elsődleges összetett végpont</b> (Cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, nem halálos kimenetelű stroke, illetve instabil angina miatti hospitalizáció)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
<b>Másodlagos összetett végpont</b> (Cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus vagy nem halálos kimenetelű stroke)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
<b>Másodlagos végpont</b>						
Cardiovascularis halálozás	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Összes myocardialis infarctus (halálos és nem halálos)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Összes stroke (halálos és nem halálos)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Instabil angina miatti hospitalizáció	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Összhalálozás	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Szívelégtelenség miatti hospitalizáció <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

\* A 100 betegévre vonatkozó előfordulási arány kiszámítása:  $100 \times$  (a beszámítható expozíciós időszak során  $\geq 1$  eseményt elérő betegek összesített száma elosztva a követés összes betegévének számával).

<sup>†</sup> Egy régióra stratifikált Cox modell alapján. Az összetett végpontoknál a p-értékek egy non-inferioritási tesztnek felelnek meg, mely azt volt hivatott kimutatni, hogy a relatív hazard 1,3-nél alacsonyabb. Az összes többi végpontnál a p-értékek a relatív hazardok közötti különbségek tesztjének felelnek meg.

<sup>‡</sup> A szívelégtelenség miatti hospitalizáció elemzését a kiinduláskor a körelőzményben fennálló szívelégtelenségre korrigálva végezték el.

### Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Januvia vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a 2-es típusú diabetes mellitusban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A szitagliptin 100 mg-os dózisa egészséges alanyoknál az orális alkalmazást követően gyorsan felszívódott, és a dózis bevitelét követő 1-4 órán belül érte el a plazma csúcskoncentrációt (átlag  $T_{max}$ ), a szitagliptin átlagos plazma AUC-értéke  $8,52 \mu M \cdot h$ , a  $C_{max}$  értéke 950 nM volt. A szitagliptin abszolút biohasznosíthatósága hozzávetőleg 87%. Mivel a szitagliptin magas zsírtartalmú ételekkel való egyidejű bevétele nincs kihatással a farmakokinetikára, a Januvia étellel vagy anélkül is bevehető.

A szitagliptin plazma AUC-értéke dózisarányosan növekedett. A dózisarányosságot a  $C_{max}$  és  $C_{24h}$  vonatkozásában nem állapították meg (a  $C_{max}$  a dózisarányosságnál enyhén nagyobb mértékben nőtt, és a  $C_{24h}$  a dózisarányosságnál enyhén kisebb mértékben nőtt).

### Eloszlás

Egészséges emberekben a szitagliptin egyszeri 100 mg-os dózisának intravénás beadását követően az átlagos elosztási térfogat egyensúlyi állapotban hozzávetőleg 198 liter. A szitagliptin plazmafehérjékhez reverzibilisen kötődő része alacsony (38%).

### Biotranszformáció

A szitagliptin elsősorban változatlan formában a vizelettel ürül, a metabolizmus kevésbé jellemző. A szitagliptin hozzávetőleg 79%-a ürül változatlan formában a vizelettel.

Egy adag [<sup>14</sup>C] szitagliptin orális bevitelét követően a radioaktivitás hozzávetőleg 16%-a ürült a szitagliptin metabolitjaként. Hat metabolitot tudtak nyomokban kimutatni, melyek várhatóan nem járulnak hozzá a szitagliptin plazma DPP-4-gátló tevékenységéhez. Az *in vitro* vizsgálatok szerint a szitagliptin limitált metabolizmusáért felelős fő enzim a CYP3A4 volt a CYP2C8 közreműködésével.

*In vitro* adatok alapján a szitagliptin nem gátolja a CYP izoenzimeket (CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 vagy 2B6), és nem indukálja a CYP3A4-et valamint a CYP1A2-t.

### Elimináció

Egy adag [<sup>14</sup>C] szitagliptin egészséges résztvevőknek történő orális beadását követően az alkalmazott radioaktivitás megközelítőleg 100%-a ürült a széklettel (13%) vagy vizelettel (87%) a dózis beadását követő héten belül. A szitagliptin 100 mg-os orális dózisát követő látszólagos terminális  $t_{1/2}$  hozzávetőleg 12,4 óra volt. A szitagliptin többszörös dózisok esetén csak minimális mértékben halmozódik fel. A renális clearance megközelítőleg 350 ml/perc volt.

A szitagliptin elsősorban a vesén keresztül ürül, aktív tubuláris szekrécióval. A szitagliptin a humán organikus anion transzporter-3 (hOAT-3) szubsztrátja, mely a szitagliptin renális kiválasztódásában játszhat szerepet. A hOAT-3 klinikai jelentőségét a szitagliptin-transzport terén még nem állapították meg. A szitagliptin egyben a renális kiválasztódásában esetlegesen közvetítős szerepet játszó p-glikoprotein szubsztrátja is. A p-glikoprotein-inhibitornak minősülő ciklosporin azonban nem csökkentette a szitagliptin renális clearance-ét. A szitagliptin nem szubsztrátja az OCT2 vagy OAT1, illetve a PEPT1/2 transzportereknek. A szitagliptin *in vitro* nem gátolta az OAT3 (IC<sub>50</sub>=160 μM) vagy a p-glikoprotein (legfeljebb 250 μM) által közvetített transzportot a kezelés szempontjából releváns plazmakoncentrációban. Egy klinikai vizsgálatban a szitagliptin csekély mértékben befolyásolta a plazma-digoxin-koncentrációt, mely azt jelzi, hogy a szitagliptin a p-glikoproteint enyhén gátolhatja.

### Különleges betegcsoportok

A szitagliptin farmakokinetikája általában véve hasonló volt az egészséges alanyok és a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében.

### Vesekárosodás

Egy nem vakosított, egyszeri adagot alkalmazó vizsgálatot folytattak a csökkentett dózisú szitagliptin (50 mg) farmakokinetikájának értékelése céljából, különböző fokú krónikus vesekárosodásban szenvedő betegek és egészséges kontrollalanyok összehasonlításával. A vizsgálatot enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban, valamint végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő, hemodialízisre szoruló betegekkel folytatták. Ezen kívül populációs farmakokinetikai elemzésekkel értékelték a vesekárosodás szitagliptin farmakokinetikájára gyakorolt hatását a 2-es típusú diabetesben és enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (beleértve az ESRD-t is) szenvedő betegeknél.

Az egészséges kontroll-alanyokhoz képest az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR ≥ 60 - < 90 ml/perc) a szitagliptin plazma AUC-értéke hozzávetőleg 1,2-szeresére, míg a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR ≥ 45 - < 60 ml/perc) hozzávetőleg 1,6-szeresére emelkedett. Mivel az ilyen mértékű emelkedés klinikailag nem jelentős, ezeknél a betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR ≥ 30 - < 45 ml/perc) a szitagliptin plazma AUC-értéke hozzávetőleg 2-szeresére, míg a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR < 30 ml/perc), beleértve az ESRD-ben szenvedő, hemodialízisre szoruló betegeket is,

hózzávetőleg 4-szeresére emelkedett. A szitagliptin közepes mértékben volt hemodialízis útján eltávolítható (13,5% egy 3-4 órás, 4 órával a bevételel követően megkezdett hemodialízis-kezelés során). A normál vesefunkciójú betegeknel megfigyeltékhez hasonló szitagliptin-plazmakoncentrációk eléréséhez alacsonyabb dózisek javasoltak a < 45 ml/perc GFR értékkel rendelkező betegeknel (lásd 4.2 pont).

#### *Májkárosodás*

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh érték  $\leq 9$ ) szenvedő betegek esetében nincs szükség a Januvia dózismódosítására. Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh érték  $>9$ ) szenvedő betegeket illetően nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat. Mivel a szitagliptin elsősorban a vesén keresztül ürül ki, a súlyos májkárosodás várhatóan nem befolyásolja a szitagliptin farmakokinetikáját.

#### *Időskor*

Nincs szükség az életkor függvényében történő dózismódosításra. Az I. és II. fázisú adatokra támaszkodó populációs farmakokinetikai analízis alapján a szitagliptin farmakokinetikáját az életkor nem befolyásolta jelentős mértékben. A fiatalabb korú résztvevőkkel összehasonlítva, az idős korú (65-80 éves) résztvevők szitagliptin-plazmakoncentrációja hózzávetőleg 19%-kal volt magasabb.

#### *Gyermekek és serdülők*

A Januviával gyermekek körében még nem végeztek vizsgálatokat.

#### *Egyéb betegcsoportok*

Nincs szükség a nem, rassz vagy testtömeg-index (BMI) szerinti dózismódosításra. Az I. fázisú farmakokinetikai adatok összesített analízise, valamint az I. és II. fázisú adatok populációs farmakokinetikai analízise alapján a szitagliptin farmakokinetikájára ezen tényezők nem voltak klinikailag jelentős hatással.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A rágszálókbán a humán szisztémás expozíciós szint 58-szorosánál vese- és májtoxicitást figyeltek meg, míg a hatással nem rendelkező dózisszint a humán expozíciós szint 19-szerese volt. A patkányokban a klinikai expozíciós szint 67-szerese mellett metszőfog-rendellenességeket figyeltek meg. A patkányokon végzett 14 hetes vizsgálat alapján e megfigyelés esetében a hatással nem rendelkező dózisszint 58-szoros volt. Nem ismeretes, hogy e megfigyelések milyen mértékben vonatkoznak az emberre. A kutyákban a klinikai expozíciós szint hózzávetőleg 23-szorosánál a kezeléssel összefüggő, múltó fizikai tüneteket figyeltek meg, melyek közül néhány neurológiai toxicitásra utal, például: nyitott szájjal történő lélegzés, nyálzás, fehér habszerű hányás, ataxia, remegés, csökkent aktivitás és/vagy összegömbölyödött testtartás. Továbbá, olyan dózisek mellett, melyek a humán expozíciós szint hózzávetőleg 23-szorosának megfelelő szisztémás expozíciós szintet eredményeztek, szövettanilag minimális vagy enyhe mértékű vázizom-degenerációt észleltek. Az ilyen hatással már nem rendelkező dózisszint a klinikai expozíciós szint 6-szorosa volt.

A szitagliptin a preklinikai vizsgálatok során nem bizonyult genotoxikusnak. A szitagliptin egerekben nem volt karcinogén. Patkányokban a humán expozíciós szint 58-szorosa mellett megnövekedett a máj-adenoma és -karcinoma előfordulási gyakorisága. Mivel kimutatták, hogy a hepatotoxicitás a patkányok esetében korrelációt mutat a hepatikus neopláziák kialakulásával, a májtumrok ezen megnövekedett előfordulási aránya nagy valószínűséggel az ilyen magas dózissnál fellépő krónikus hepatotoxicitás következménye. A magas biztonságossági küszöb (ennek a hatással nem rendelkező dózisszintnek a 19-szerese) miatt e neoplasztikus elváltozások emberek vonatkozásában nem tekintendők relevánsnak.

Nem figyeltek meg a termékenységre gyakorolt nemkívánatos hatást, ha a hím és nőstény patkányoknak a párzási időszak előtt és közben adtak szitagliptint.

Egy a patkányok pre- és posztnatális fejlődésére irányuló vizsgálatban a szitagliptin nem okozott nemkívánatos hatásokat.

A reprodukív toxicitási vizsgálatok a kezeléssel összefüggő magzati borda-rendellenességek (hiányzó, hypoplasiás és lengőbordák) előfordulásának enyhe növekedését mutatták patkányok utódaiban, a

humán expozíciós szint 29-szeresét meghaladó szisztémás expozíciós szintnél. Nyulakban anyai toxicitást figyeltek meg a humán expozíciós szint több mint 29-szeresénél. A magas biztonságossági határértékek miatt e megfigyelések nem utalnak hasonló kockázatra az emberi reprodukció terén. A szitagliptin a laktáló patkányok tejébe jelentős mértékben kiválasztódott (tej/plazma arány: 4:1).

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

mikrokristályos cellulóz (E460)  
vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341)  
kroszkarmellóz-nátrium (E468)  
magnézium-sztearát (E470b)  
nátrium-sztearil-fumarát

#### Filmbevonat:

poli(vinil alkohol)  
makrogol 3350  
talkum (E553b)  
titán-dioxid (E171)  
vörös vas-oxid (E172)  
sárga vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Átlátszatlan buboréksomagolás (PVC/PE/PVDC és alumínium). 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 filmtablettát tartalmazó csomag és 50 x 1 filmtabletta, adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/383/001  
EU/1/07/383/002  
EU/1/07/383/003  
EU/1/07/383/004  
EU/1/07/383/005  
EU/1/07/383/006  
EU/1/07/383/019  
EU/1/07/383/020

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. március 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. február 23.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Januvia 50 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrát tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Kerek, világos bézs-színű filmtabletta, egyik oldalán „112” jelöléssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Januvia 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtt betegek glikémiás kontrolljának javítására javallott:

monoterápiában

- olyan betegek esetén, akiknél a diéta és a testmozgás önmagában történő alkalmazása mellett a kontroll nem megfelelő, és akik számára a metformin ellenjavallatok vagy intolerancia miatt nem alkalmazható.

kettős orális terápiában, a következő szerekkel kombinálva

- metforminnal kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett egyedül metformint alkalmazva a glikémiás kontroll nem megfelelő.
- szulfonilureával kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett egyedül a szulfonilurea maximális tolerált adagja nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt, és a metformin ellenjavallatok vagy intolerancia miatt nem alkalmazható.
- peroxiszóma-proliferátor aktiválta receptor gamma (PPAR $\gamma$ )-agonistával (pl. tiazolidindion), ha a PPAR $\gamma$ -agonista alkalmazása helyénvaló, és ha a diéta és testmozgás mellett a PPAR $\gamma$ -agonista nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt.

hármás orális terápiában, a következő szerekkel kombinálva

- szulfonilureával és metforminnal kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett az ezzel a két gyógyszerrel végzett együttes kezelés nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt.
- PPAR $\gamma$ -agonistával és metforminnal kombinációban adva, amennyiben a PPAR $\gamma$ -agonista alkalmazása helyénvaló, és ha a diéta és testmozgás, valamint az ezeket a gyógyszereket tartalmazó kettős terápia mellett a glikémiás kontroll nem megfelelő.

A Januvia szintén javallott inzulin kiegészítő terápiájaként (metforminnal vagy anélkül), ha a diéta és testmozgás és az inzulin állandó dózisa mellett a glikémiás kontroll nem megfelelő.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

### Adagolás

Az adag 100 mg szitagliptin, naponta egyszer. Metforminnal és/vagy PPAR $\gamma$ -agonistával együttesen alkalmazva, a metformin és/vagy a PPAR $\gamma$ -agonista dózisát változatlanul kell hagyni, és a Januviát a gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni.

Ha a Januviát egy szulfonilureával vagy inzulinnal kombinációban alkalmazzák, a hipoglikémia kockázatának csökkentése érdekében fontolóra kell venni a szulfonilurea vagy inzulin alacsonyabb dózisának alkalmazását (lásd 4.4 pont).

Ha a Januvia egy adagja kimaradt, azt azonnal pótolni kell, amint a beteg észreveszi. Ugyanazon a napon nem szabad dupla adagot bevenni.

### Különleges betegcsoportok

#### *Veseelégtelenség*

Szitagliptin és egyéb antidiabetikum együttes alkalmazásának fontolóra vételekor ellenőrizni kell a szitagliptin veseelégtelenségben szenvedő betegeknél történő alkalmazásának feltételeit.

Az enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegek (glomeruláris filtrációs ráta [GFR]  $\geq 60$  -  $< 90$  ml/perc) esetében dózismódosításra nincs szükség.

A közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek (GFR  $\geq 45$  -  $< 60$  ml/perc) esetében dózismódosításra nincs szükség.

A közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében (GFR  $\geq 30$  -  $< 45$  ml/perc) a Januvia adagja naponta egyszer 50 mg.

A súlyos veseelégtelenségben szenvedő (GFR  $\geq 15$  -  $< 30$  ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben („end-stage renal disease” – ESRD) szenvedő betegeknél (GFR  $< 15$  ml/perc), beleértve a hemodialízist vagy peritoneális dialízist igénylő betegeket, a Januvia adagja naponta egyszer 25 mg. A kezelés a dialízis időpontjától függetlenül alkalmazható.

Mivel a vesefunkció alapján dózismódosításra van szükség, a vesefunkciós értékeknek a Januvia alkalmazásának megkezdése előtti és ezt követően rendszeres vizsgálata javasolt.

#### *Májelégtelenség*

Az enyhe vagy közepesen súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében a dózis módosítására nincs szükség. A Januviát súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek körében nem vizsgálták, ezért körültekintéssel kell alkalmazni (lásd 5.2 pont).

Mivel azonban a szitagliptin elsősorban a vesén keresztül ürül ki, a súlyos májelégtelenség várhatóan nem befolyásolja a szitagliptin farmakokinetikáját.

#### *Időskor*

A dózis életkor alapján történő módosítására nincs szükség.

#### *Gyermekek és serdülők*

A szitagliptin biztonságosságát és hatásosságát gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

A Januvia étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

## 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 4.4 és 4.8 pont).

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### Általános tudnivalók

A Januvia nem alkalmazható 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében vagy diabeteses ketoacidosis kezelésére.

##### Acut pancreatitis

A DPP-4-gátlók alkalmazása az acut pancreatitis kialakulásának kockázatával jár. A betegeket tájékoztatni kell az acut pancreatitis jellemző tünetéről, a tartós, erős hasi fájdalomról. A szitagliptin szedésének leállítását követően (szupportív kezeléssel vagy anélkül) a pancreatitis gyógyulását figyelték meg, de nagyon ritka esetekben nekrotizáló vagy haemorrhagiás pancreatitist és/vagy halálesetet is jelentettek. Ha pancreatitis gyanúja áll fenn, a Januvia és más potenciálisan gyanúsítható gyógyszerek szedését abba kell hagyni. Amennyiben acut pancreatitis igazolódik, a Januvia szedését nem szabad újra elkezdni. Körültekintően kell eljárni olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében pancreatitis szerepel.

##### Hipoglikémia a gyógyszer egyéb antihyperglükémiás gyógyszerekkel kombinációban való alkalmazása esetén

A Januviával folytatott klinikai vizsgálatok során a Januviát monoterápiában, illetve hipoglikémiát köztudottan nem okozó gyógyszerekkel kombinációban (pl.: metforminnal és/vagy egy PPAR $\gamma$ -agonistával) alkalmazva a szitagliptin használata mellett jelentett, illetve a placebót szedő betegek körében előforduló hipoglikémiás esetek aránya hasonló volt. Szitagliptin inzulinnal vagy egy szulfonilureával kombinációban történő alkalmazásakor hipoglikémiát figyeltek meg. Ennélfogva tehát a hipoglikémia kockázatát csökkentendő, meg kell fontolni a szulfonilurea vagy az inzulin alacsonyabb dózisének alkalmazását (lásd 4.2 pont).

##### Vesekárosodás

A szitagliptin a veséken keresztül választódik ki. A normál vesefunkciójú betegeknél megfigyeltekhez hasonló szitagliptin-plazmakoncentrációk eléréséhez alacsonyabb dózisok javasoltak a < 45 ml/perc GFR értékkel rendelkező, illetve hemodialízist vagy peritoneális dialízist igénylő, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegeknél (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Szitagliptin és egyéb antidiabetikum együttes alkalmazásának fontolóra vételekor ellenőrizni kell a szitagliptin vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásának feltételeit.

##### Túlérzékenységi reakciók

Szitagliptinnel kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően súlyos túlérzékenységi reakciókat jelentettek. E reakciók közé tartoznak az anafilaxia, angioödéma és exfoliatív bőrelváltozások, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát. E reakciók a kezelés megkezdését követő első 3 hónapon belül – egyes jelentések szerint az első adagot követően – alakultak ki. Amennyiben túlérzékenységi reakció gyanúja merül fel, a Januvia szedését abba kell hagyni. Meg kell állapítani a reakció egyéb lehetséges okait, és a diabetes kezelésének más módját kell megkezdni.

##### Bullosus pemphigoid

A DPP-4-gátlókat – beleértve a szitagliptint is – szedő betegeknél a forgalomba hozatalt követően bullosus pemphigoidról számoltak be. Ha bullosus pemphigoid gyanúja áll fenn, a Januvia szedését abba kell hagyni.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

##### Más gyógyszerek hatása a szitagliptinre

Az alábbiakban ismertetett klinikai adatok arra utalnak, hogy kicsi annak a kockázata, hogy a szitagliptin az együttesen alkalmazott készítményekkel klinikailag jelentős kölcsönhatásba lép.

Az *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a szitagliptin korlátozott metabolizmusáért elsődlegesen a CYP3A4 enzim felelős, a CYP2C8 közreműködésével. A normál vesefunkcióval bíró betegek esetében a metabolizmus – beleértve a CYP3A4-en keresztül történő metabolizmust – csak kis szerepet játszik a szitagliptin kiürülésében. Súlyos vesekárosodás, illetve végstádiumú vesebetegség („end stage renal disease” – ESRD) esetén a metabolizmus a szitagliptin kiválasztásában jelentősebb

szerepet játszhat. Ezen oknál fogva lehetséges tehát, hogy az erős CYP3A4-inhibitorok (pl.: ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromicin) a súlyos vesekárosodásban vagy ESRD-ben szenvedő betegek esetében megváltoztathatják a szitagliptin farmakokinetikáját. Az erős CYP3A4-inhibitorok hatásait vesekárosodásban szenvedők esetében klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták.

Az *in vitro* transzport vizsgálatok azt mutatták, hogy a szitagliptin a p-glikoprotein és az organikus anion transzporter-3 (OAT3) szubsztátja. A szitagliptin OAT3-mediált transzportját a probenecid *in vitro* gátolta, noha a klinikailag jelentős kölcsönhatások kockázata alacsonynak bizonyult. Az OAT3-inhibitorok együttes alkalmazását *in vivo* nem értékelték.

**Metformin:** Napi kétszeri 1000 mg metformin ismételt adagolása nem változtatta meg jelentősen az együtt adott 50 mg szitagliptin farmakokinetikáját a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekben.

**Ciklosporin:** Elvégeztek egy vizsgálatot, hogy megállapítsák az erős p-glikoprotein-inhibitorok minősülő ciklosporin hatását a szitagliptin farmakokinetikájára. A szitagliptin egyszeri, orálisan adott 100 mg-os adagjának együttes alkalmazása egyszeri, orálisan adott 600 mg ciklosporinnal hozzávetőleg 29%-kal emelte meg a szitagliptin AUC-értékét, és 68%-kal a  $C_{max}$ -értékét. A szitagliptin farmakokinetikájának ezen változásai nem voltak klinikailag jelentősnek tekinthetők. A szitagliptin vese-clearance-e nem módosult jelentős mértékben. Nem várható tehát jelentős interakció egyéb p-glikoprotein-inhibitorokkal.

#### A szitagliptin más készítményekre gyakorolt hatásai

**Digoxin:** A szitagliptin csekély mértékben befolyásolta a plazma-digoxin-koncentrációt. Napi 0,25 mg digoxin és 100 mg szitagliptin 10 napon át történő együttes alkalmazása a digoxin plazma AUC-értékét átlagosan 11%-kal, míg a plazma  $C_{max}$ -értékét átlagosan 18%-kal emelte meg. A digoxin dózismódosítása nem javasolt. A digoxin-toxicitás kockázatának kitett betegeket azonban monitorozni kell, amennyiben a szitagliptin és a digoxin együttes alkalmazására kerül sor.

Az *in vitro* adatok alapján a szitagliptin nem gátolja és nem is indukálja a CYP450 izoenzimeket. A klinikai vizsgálatok során a szitagliptin nem változtatta meg jelentős mértékben a metformin, gliburid, szimvasztatin, rozigitazon, warfarin vagy orális fogamzásgátlók farmakokinetikáját, mely *in vivo* bizonyítja a CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 és az organikus kation-transzporter („organic cationic transporter” – OCT) szubsztátokkal szemben mutatott alacsony interakciós hajlamot. *In vivo* a szitagliptin a p-glikoproteint enyhén gátolhatja.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

A szitagliptin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű információ. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak magas dózisok alkalmazása mellett (lásd 5.3 pont). Az emberi kockázat mértéke nem ismeretes. Az emberekre vonatkozó adatok hiánya miatt a Januvia alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a szitagliptin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletek azt mutatják, hogy a szitagliptin kiválasztódik az anyatejjel. A Januvia alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt.

### Termékenység

Az állatkísérleti adatok nem utalnak arra, hogy a szitagliptin-kezelés hatással lenne a férfi és női termékenységre. Humán adatok nincsenek.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Januvia nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésékor figyelembe kell venni azonban, hogy beszámoltak szédülésről és álomosságról.

Továbbá a Januvia és egy szulfonilurea vagy inzulin együttes szedésekor a betegek figyelmét fel kell hívni a hipoglikémia veszélyére.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Súlyos mellékhatásokról, köztük pancreatitusról és túlérzékenységi reakciókról számoltak be. Hipoglikémiáról számoltak be szulfonilureával (4,7% – 13,8 %) és inzulinnal (9,6 %) való kombinációban (lásd 4.4 pont).

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások az 1. táblázatban szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva. Az előfordulási arányok meghatározása a következő: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

#### 1. táblázat. A placebo-kontrollos, szitagliptin monoterápiát alkalmazó klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően felismert mellékhatások gyakorisága

Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
thrombocytopenia	Ritka
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
túlérzékenységi reakciók, beleértve az anaphylaxiás reakciókat is <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
hypoglykaemia <sup>†</sup>	Gyakori
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
fejfájás	Gyakori
szédülés	Nem gyakori
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
interstitialis tüdőbetegség <sup>*</sup>	Gyakoriság nem ismert
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
székrekedés	Nem gyakori
hányás <sup>*</sup>	Gyakoriság nem ismert
acut pancreatitis <sup>*,†,‡</sup>	Gyakoriság nem ismert
fatális és nem fatális kimenetelű haemorrhagiás és nekrotizáló pancreatitis <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
pruritus <sup>*</sup>	Nem gyakori
angiooedema <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
kiütés <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
urticaria <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
cutan vasculitis <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
exfoliatív bőrelváltozások, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát is <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
bullosus pemphigoid <sup>*</sup>	Gyakoriság nem ismert
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
arthralgia <sup>*</sup>	Gyakoriság nem ismert

Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
myalgia*	Gyakoriság nem ismert
hátfájás*	Gyakoriság nem ismert
arthropathia*	Gyakoriság nem ismert
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
vesefunkció-károsodás	Gyakoriság nem ismert
acut veseelégtelenség*	Gyakoriság nem ismert

\*A mellékhatásokat a forgalomba hozatalt követő felügyelet során azonosították.

† Lásd 4.4 pont.

‡ Lásd alább, a *TECOS cardiovascularis biztonságossági vizsgálatra* vonatkozó részt.

#### A kiválasztott mellékhatások leírása

A fent ismertetett, gyógyszerrel összefüggő mellékhatások mellett a gyógyszerrel történő ok-okozati viszony feltüntetése nélkül jelentett, és szitagliptinnel kezelt betegek legalább 5%-ánál vagy ennél gyakrabban fellépő nemkívánatos események közé tartozott a felső légúti fertőzés és a nasopharyngitis. A további, a gyógyszerrel történő ok-okozati összefüggéstől függetlenül jelentett, és a szitagliptinnel kezelt betegeknek gyakrabban (a kontrollcsoporthoz képest a szitagliptin mellett az 5%-os szintet el nem érő, de > 0,5%-nál magasabb gyakoriság mellett) előforduló mellékhatások közé tartozott az osteoarthritis és a végtagfájdalom.

A szitagliptin és más antidiabetikumok kombinációjának alkalmazását értékelő vizsgálatok során egyes mellékhatásokat gyakrabban figyeltek meg, mint a szitagliptin monoterápiás vizsgálatokban. Ezek közé tartozik a hypoglykaemia (szulfonilurea és metformin kombinációja mellett gyakorisága „nagyon gyakori” volt), influenza ((metforminnal vagy anélkül kapott) inzulin mellett „gyakori” volt), hányinger és hányás (metformin mellett „gyakori” volt), flatulencia (metformin vagy pioglitazon mellett „gyakori” volt), székrekedés (szulfonilurea és metformin kombinációja mellett „gyakori” volt), perifériás oedema (pioglitazon vagy a pioglitazon és metformin kombinációja mellett „gyakori” volt), aluszékonyosság és hasmenés (metformin mellett „nem gyakori” volt), valamint a szájszárazság ((metforminnal vagy anélkül kapott) inzulin mellett „nem gyakori” volt).

#### *TECOS cardiovascularis biztonságossági vizsgálat*

A szitagliptin mellett megfigyelt cardiovascularis végpontokat értékelő vizsgálatban (TECOS – Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin) 7332, napi 100 mg (vagy  $\geq 30$  és  $< 50$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> értékű kiindulási eGFR esetén napi 50 mg) szitagliptinnel kezelt, valamint 7339, placebóval kezelt beteg vett részt a beválasztás szerinti populációban. Mindkét kezelést a HbA<sub>1c</sub> és CV kockázati tényezőkre vonatkozó regionális standardokat célzó általános kezelés mellett alkalmazták. A szitagliptint kapó betegeknek fellépő, súlyos nemkívánatos események összesített előfordulási aránya hasonló volt a placebót kapóknál megfigyelthez.

A beválasztás szerinti populációban a kiinduláskor inzulint és/vagy szulfonilureát kapó betegeknek a súlyos hypoglykaemia előfordulási aránya 2,7% volt a szitagliptinnel kezelt betegeknek, és 2,5% a placebóval kezeltnek. Az inzulint és/vagy szulfonilureát a kiinduláskor nem kapó betegeknek a súlyos hypoglykaemia előfordulási aránya 1,0% volt a szitagliptinnel kezelt betegeknek, és 0,7% a placebóval kezeltnek. Az igazolt pancreatitis események előfordulási aránya 0,3% volt a szitagliptinnel kezelt betegeknek, és 0,2% a placebóval kezeltnek.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túlادagolás

A kontrollós klinikai vizsgálatok során egészséges résztvevők legfeljebb 800 mg, egyszeri szitagliptin-dózist kaptak. Egy vizsgálatban a szitagliptin 800 mg-os adagja mellett minimális, klinikailag nem releváns mértékű QTc-emelkedést figyeltek meg. Klinikai vizsgálatokban 800 mg feletti dózissal kapcsolatban nincs tapasztalat. A fázis I., dóziskereső vizsgálatok során legfeljebb 10 napig adagolt,

naponta legfeljebb 600 mg szitagliptin-dózis, illetve legfeljebb 28 napig adagolt, naponta legfeljebb 400 mg szitagliptin-dózis mellett nem figyeltek meg dóziszfüggő klinikai mellékhatásokat.

Túladagolás esetén helyénvaló az általános szupportív eljárások alkalmazása pl.: a fel nem szívódott anyag eltávolítása a tápcsatornából, klinikai megfigyelés (elektrokardiogram készítését is beleértve) valamint szükség esetén szupportív terápia bevezetése.

A szitagliptin közepes mértékben dializálható. A klinikai vizsgálatokban a dózis hozzávetőleg 13,5%-a volt eltávolítható egy 3-4 órás hemodialízis-kezelés során. Amennyiben klinikailag indokolt, fontolóra kell venni a hosszabb ideig tartó hemodialízis lehetőségét. Nem ismeretes, hogy a szitagliptin dializálható-e peritoneális dialízissel.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, Dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-inhibitorok, ATC kód: A10BH01.

#### Hatásmechanizmus

A Januvia a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-inhibitoroként ismert orális antidiabetikumok osztályának tagja. A glikémiás kontroll e gyógyszer alkalmazása mellett megfigyelt javulása az aktív inkretin hormonok szintjének növelésével állhat összefüggésben. Az inkretin hormonokat – beleértve az 1. típusú glukagonszerű peptidet (GLP-1) és a glükózdependens inzulinotróp polipeptidet (GIP) – a bél egész nap termeli, és szintjük az étkezést követően megnő. Az inkretinek a glükóz-homeosztázis fiziológiai szabályozásában szerepet játszó endogén rendszer részei. Normális vagy emelkedett vércukor-koncentráció esetén a GLP-1 és a GIP, a ciklikus AMP-vel működő intracelluláris jelátvitelen keresztül fokozzák a pancreas béta-sejtjeiben az inzulin termelését és felszabadulását. A GLP-1 vagy a DPP-4-inhibitorokkal történő kezelés a 2-es típusú diabeteses állatokkal végzett kísérletek során javította a béta-sejtek glükózzal szemben mutatott válaszkészségét, valamint stimulálta az inzulin bioszintézisét és felszabadulását. A magasabb inzulinszint mellett megélenkül a szövetek glükózfelvétele. A GLP-1 ezen kívül csökkenti a pancreas alfa-sejtjeinek glukagon-kiválasztását. A csökkent glukagon-koncentráció és a magasabb inzulinszint a máj glükóztermelésének visszaeséséhez vezet, mely a vércukorszint csökkenését eredményezi. A GLP-1 és a GIP hatását tekintve glükóz-dependens, mivel alacsony vércukor-koncentráció esetén a GLP-1 nem stimulálja az inzulinfelszabadulást, és nem szupprimálja a glukagonelválasztást. Mind a GLP-1, mind a GIP esetében az inzulinfelszabadulás stimulálása felerősödik, ahogy a glükózkoncentráció a normális fölé emelkedik. Továbbá a GLP-1 a hipoglikémiára adott normális glukagon-választ nem gátolja. A GLP-1 és GIP aktivitását a DPP-4 enzim korlátozza, mely gyorsan hidrolizálja az inkretin hormonokat, így inaktív termékek képződnek. A szitagliptin megakadályozza az inkretin hormonok DPP-4 általi hidrolízisét, ezáltal növelve az aktív GLP-1 és GIP plazmakoncentrációját. Az aktív inkretinek szintjének növelésével a szitagliptin glükózdependens módon növeli az inzulin felszabadulását, és csökkenti a glukagon szintjét. 2-es típusú diabetesben szenvedő, hiperglikémiás betegeknél az inzulin és glukagon szintjének ezen változásai alacsonyabb hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)-szinthez, valamint alacsonyabb éhomi és posztprandiális glükóz-koncentrációhoz vezetnek. A szitagliptin glükóz-dependens mechanizmusa különbözik a szulfonilureák mechanizmusától, amely még alacsony glükózsint mellett is növeli az inzulin kiválasztást, ami 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél és egészséges személyeknél is hipoglikémiához vezethet. A szitagliptin a DPP-4 enzim hatékony és igen szelektív inhibitora, és terápiás koncentrációban nem gátolja a nagyon hasonló DPP-8 és DPP-9 enzimeket.

Egy egészséges résztvevőkkel folytatott, kétnapos vizsgálat során, az önmagában adagolt szitagliptin növelte az aktív GLP-1-koncentrációkat, míg az önmagában adagolt metformin hasonló mértékben növelte mind az aktív GLP-1-koncentrációt, mind pedig a GLP-1 összkoncentrációt. A szitagliptin metforminnal történő együttes adása additív hatással volt az aktív GLP-1-koncentrációkra. Az aktív GIP-koncentrációkat a szitagliptin növelte, de a metformin nem.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Összességében véve a szitagliptin monoterápiában vagy kombinációs terápiában történő alkalmazása javította a glikémiás kontrollt (lásd 2. táblázat).

A szitagliptin-monoterápia hatásosságát és biztonságosságát két vizsgálat során értékelték. A két, egyenként 18 és 24 hetes vizsgálatban a napi egyszeri 100 mg szitagliptinnel történő monoterápiás kezelés a placebóval összehasonlítva jelentős mértékben javította a HbA<sub>1c</sub>, az éhomi plazma-glükóz (FPG) és az étkezést követő 2 órán belül mért glükóz (2 órás PPG) szintjét. Javulás mutatkozott a bétasejt-funkcióra utaló helyettes markerek, beleértve a HOMA-β („Homeostasis Model Assessment-β”) mutató markert, a proinzulin-inzulin arány, valamint a gyakori mintavétellel együttjáró étkezési tolerancia-teszt során mért béta-sejt válaszkészség terén. A szitagliptinnel kezelt betegek között előforduló hipoglikémiás esetek száma hasonló volt a placebóval kezelt betegek között megfigyelthez. A szitagliptin-terápia mellett – a placebóval kezelt betegek enyhe testsúlycsökkenésével összehasonlítva – egyik vizsgálatban sem nőtt a kiindulási testsúly.

Két 24 hetes vizsgálatban, melyek során a napi egyszer 100 mg szitagliptint hozzáadott terápiaként metforminnal, illetve pioglitazonnal kombinációban alkalmazták, a glikémiás paraméterek jelentős javulását figyelték meg. A testsúlyban a vizsgálat megkezdése óta bekövetkezett változás a szitagliptinnel kezelt betegek esetén a placebóhoz viszonyítva hasonló volt. E vizsgálatokban hasonló arányban jelentettek hipoglikémiát a szitagliptinnel vagy placebóval kezelt betegek között.

Az egyedül glimepiridhez illetve glimepirid és metformin kombinációjához adott (napi egyszer 100 mg) szitagliptin hatásosságának és biztonságosságának értékelésére egy 24 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek el. Az egyedül glimepiridhez vagy glimepirid és metformin kombinációjához adott szitagliptin jelentős javulást eredményezett a glikémiás paraméterek terén. A szitagliptinnel kezelt betegek a placebót kapókhöz képest enyhe testsúlynövekedést mutattak.

Pioglitazon és metformin kombinációjához adott (napi egyszer 100 mg) szitagliptin hatásosságának és biztonságosságának értékelésére egy 26 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatot terveztek. A pioglitazon és metformin kombinációjához adott szitagliptin a glikémiás paraméterek jelentős javulását eredményezte. A kiindulási testsúly-értékekben bekövetkező változás hasonló volt a szitagliptinnel kezelt betegek és a placebót kapó betegek esetében. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága szintén hasonló volt a szitagliptinnel kezelt betegek és a placebót kapó betegek esetében.

Egy 24 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatot állítottak össze (legalább 10 hete állandó adagolású) inzulin mellett és (legalább 1500 mg) metforminnal vagy anélkül adott szitagliptin (100 mg naponta egyszer) hatásosságának és biztonságosságának megállapítása céljából. Az előkevert inzulint alkalmazó betegeknél az átlagos napi adag 70,9 E volt. A nem előkevert (közepes/hosszú hatású) inzulint alkalmazó betegeknél az átlagos napi adag 44,3 E volt. Szitagliptin inzulinhoz történő hozzáadása a glikémiás paraméterek szignifikáns javulását eredményezte. A vizsgálat megkezdésekor mért testtömegben egyik csoportban sem következett be jelentős változás.

A kezdő kezelés egy 24 hetes, placebo-kontrollos, faktoriális elrendezésű vizsgálata során a metforminnal (napi kétszer 500 mg vagy 1000 mg) kombinációban adott napi kétszer 50 mg szitagliptin bármelyik monoterápiával összehasonlítva jelentős javulást eredményezett a glikémiás paraméterekben. A szitagliptin és metformin kombinációjával elért testsúlycsökkenés hasonló volt a csak metformin vagy placebo alkalmazása mellett megfigyelthez, míg a szitagliptin önmagában történő alkalmazásakor az alapértékekben nem mutatkozott változás. A hipoglikémia az egyes kezelési csoportokban hasonló arányban fordult elő.

**2. táblázat: A placebo-kontrollos monoterápiát és kombinációs terápiát alkalmazó vizsgálatokban mért HbA<sub>1c</sub> eredmények\***

Vizsgálat	Átlagos kiindulási HbA <sub>1c</sub> (%)	A kiindulási HbA <sub>1c</sub> (%) értékekhez képest mutatkozó átlagos eltérés <sup>†</sup>	A placebo-ra korrigált HbA <sub>1c</sub> (%) értékek terén mutatkozó átlagos eltérés <sup>†</sup> (95% CI)
<b>Monoterápiás vizsgálatok</b>			
Napi egyszer 100 mg szitagliptin <sup>§</sup> (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,4)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin <sup>  </sup> (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,6)
<b>Kombinációs terápiás vizsgálatok</b>			
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő metformin-terápiához adva <sup>  </sup> (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,5)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő pioglitazon-terápiához adva <sup>  </sup> (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő glimepirid-terápiához adva <sup>  </sup> (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,3)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő glimepirid+metformin-terápiához adva <sup>  </sup> (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő pioglitazon + metformin-terápiához adva <sup>#</sup> (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,5)
Kezdő terápia (naponta kétszer) <sup>  </sup> : szitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8, -1,3)

Vizsgálat	Átlagos kiindulási HbA <sub>1c</sub> (%)	A kiindulási HbA <sub>1c</sub> (%) értékekhez képest mutatózó átlagos eltérés <sup>†</sup>	A placebo korrigált HbA <sub>1c</sub> (%) értékek terén mutatózó átlagos eltérés <sup>†</sup> (95% CI)
Kezdő terápia (naponta kétszer) <sup>  </sup> : szitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,8)
Szitagliptin 100 mg naponta egyszer folyamatban lévő inzulin- (+/- metformin)-terápiához adva <sup>  </sup> (N=305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,7, -0,4)

\*A kezelt populáció minden betege (kezelési szándék szerinti analízis).

<sup>†</sup>Az előzőleg adott antihyperglükémiás terápiai státuszhoz és a vizsgálatba történő belépéskor mért értékhez igazított legkisebb négyzetek módszere.

<sup>‡</sup> p<0,001 a placeboval vagy placebo+kombinációs kezeléssel összehasonlítva.

<sup>§</sup> A 18. héten mért HbA<sub>1c</sub> (%).

<sup>||</sup> A 24. héten mért HbA<sub>1c</sub> (%).

<sup>#</sup> A 26. héten mért HbA<sub>1c</sub> (%).

<sup>¶</sup>Az 1. vizitkor alkalmazott metforminra (igen/nem), az 1. vizitkor alkalmazott inzulinmennyiségre (előkevert, illetve nem előkevert [közepes vagy hosszú hatástartamú]), ill. a kiindulási vizit értékére korrigált legkisebb négyzetek átlaga. A terápiai alcsoportok (metformin és inzulin alkalmazása) esetén észlelt interakciók nem voltak szignifikánsak (p >0,10).

Egy 24 hetes aktív (metformin)-kontrollos vizsgálatot állítottak össze a napi egyszer adott 100 mg szitagliptin (N=528) hatásosságának és biztonságosságának kiértékelésére a metforminnal (N=522) összehasonlítva, diéta és testmozgás mellett nem megfelelő glikémiás kontrollal rendelkező betegeknek, akik nem részesültek antihyperglükémiás kezelésben (legalább 4 hónapja nem kaptak terápiát). A metformin átlagos adagja hozzávetőleg naponta 1900 mg volt. A HbA<sub>1c</sub> csökkenése a kiinduláskor mért 7,2%-os átlagértékhez képest a szitagliptinnél -0,43% és a metforminnál pedig -0,57% volt (protokoll szerinti elemzés). A gyógyszerrel összefüggőnek tartott gasztrointesztinális mellékhatások összesített előfordulási aránya a szitagliptinnel kezelt betegeknek 2,7% volt, szemben a metforminnal kezelt betegeknek megfigyelt 12,6%-kal. A hipoglikémia előfordulási aránya a két kezelési csoportban nem különbözött jelentős mértékben (szitagliptin: 1,3%, metformin: 1,9%). A testsúly a kiindulási értékhez képest mindkét csoportban csökkent (szitagliptin: -0,6 kg, metformin: -1,9 kg).

Egy vizsgálatban, mely a hozzáadott napi egyszeri 100 mg szitagliptin vagy glipizid (szulfonilurea) hatásosságát és biztonságosságát vizsgálta a metformin-monoterápia mellett nem kielégítő glikémiás kontrollal rendelkező betegeknek, a szitagliptin hasonló volt a glipizidhez a HbA<sub>1c</sub> csökkentése terén. A komparátor csoportban a glipizid átlagos dózisa napi 10 mg volt, a vizsgálat alatt a betegek körülbelül 40%-ának volt szüksége naponta ≤5 mg-os glipizid-dózisra. A szitagliptin-csoportban azonban több beteg hagyta abba a kezelést a gyógyszer hatásosságának hiánya miatt, mint a glipizid-csoportban. A szitagliptinnel kezelt betegek testsúlya a kiindulási állapothoz képest jelentős mértékű átlagos csökkenést (-1,5 kg) mutatott a glipiziddel kezelt betegek jelentős testsúlynövekedésével (+1,1 kg) szemben. E vizsgálatban a proinzulin-inzulin arány, mely az inzulinszintézis és -felszabadulás hatásosságának markere, a szitagliptin-kezelés hatására javult, míg a glipizid-kezelés hatására romlott. A hipoglikémiás esetek előfordulási aránya a szitagliptin-csoportban jelentősen alacsonyabb volt (4,9%), mint a glipizid-csoportban (32,0%).

Egy 24 hetes, placebo-kontrollos, 660 beteg bevonásával végzett vizsgálatot úgy terveztek meg, hogy értékelje a glargin inzulinhoz (legalább 1500 mg) metforminnal vagy anélkül adott (napi egyszer 100 mg) szitagliptin inzulincsökkentő hatásosságát és biztonságosságát az inzulin-terápia intenzifikálása idején. A HbA<sub>1c</sub> kiindulási értéke 8,74% volt, míg az inzulin kiindulási dózisa napi 37 NE volt. A betegeket arra utasították, hogy glargin inzulin adagjukat az ujjbegyből vett vérminták éhomi glükózértékei alapján határozzák meg. A 24. héten a napi inzulindózis növekedése a szitagliptinnel kezelt betegeknek napi 19 NE, míg a placeboval kezelt betegeknek napi 24 NE volt. A HbA<sub>1c</sub> csökkenése a szitagliptinnel és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknek

-1,31% volt, összehasonlítva a placebóval és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknek megfigyelt -0,87%-kal, mely -0,45%-os különbséget [95% CI: -0,60, -0,29] mutat. A hipoglikémia előfordulási gyakorisága a szitagliptinnel és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknek 25,2%, míg a placebóval és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknek 36,8% volt. A különbség főként annak tulajdonítható, hogy a placebo-csoport betegei nagyobb arányban tapasztaltak 3 vagy ennél több hipoglikémiás epizódot (9,4 vs. 19,1%). A súlyos hipoglikémia gyakoriságát illetően nem mutatkozott különbség.

Közepesen súlyos/súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekkel végeztek egy vizsgálatot, melynek során naponta egyszer 25 vagy 50 mg szitagliptint hasonlítottak össze napi 2,5-20 mg glipiziddel. A vizsgálatba 423, krónikus vesekárosodásban szenvedő beteget (becsült glomeruláris filtrációs ráta <50 ml/perc) vontak be. Ötvennégy hét után a HbA<sub>1c</sub> kiindulási értékének átlagos csökkenése -0,76% volt a szitagliptin, és -0,64% a glipizid alkalmazása mellett (protokoll szerinti analízis). Ebben a vizsgálatban a naponta egyszer alkalmazott 25 vagy 50 mg szitagliptin hatásossági és biztonságossági profilja általánosságban hasonló volt a normál vesefunkciójú betegeknek egyéb monoterápiás vizsgálatokban megfigyeltékhez. A hipoglikémia előfordulási aránya a szitagliptin-csoportban lényegesen alacsonyabb volt (6,2%), mint a glipizid-csoportban (17,0%). Szintén jelentős különbség mutatkozott a csoportok között a kiindulási testsúly változását illetően (szitagliptin: -0,6 kg, glipizid: +1,2 kg).

Egy másik, 129, végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dializált beteggel végzett vizsgálat során napi 25 mg szitagliptint hasonlítottak össze napi 2,5 mg – 20 mg glipiziddel. Ötvennégy hét után a HbA<sub>1c</sub> kiindulási értékének átlagos csökkenése -0,72% volt a szitagliptin és -0,87% a glipizid alkalmazása mellett. Ebben a vizsgálatban a naponta egyszer alkalmazott 25 mg szitagliptin hatásossági és biztonságossági profilja általánosságban hasonló volt a normál vesefunkciójú betegeknek egyéb monoterápiás vizsgálatokban megfigyeltékhez. A hipoglikémia előfordulási aránya nem különbözött lényegesen a kezelési csoportokban (szitagliptin: 6,3%, glipizid: 10,8%).

Egy másik vizsgálatban, melyet 91, 2-es típusú diabetesben és krónikus vesekárosodásban (kreatinin-clearance <50 ml/perc) szenvedő beteg részvételével folytattak, a naponta egyszer 25 vagy 50 mg szitagliptin-kezelés biztonságossága és tolerálhatósága általánosságban hasonló volt a placebóhoz. Ezenkívül 12 hét után a HbA<sub>1c</sub> (szitagliptin: -0,59%; placebo: -0,18%) és FPG (szitagliptin: -25,5 mg/dl; placebo: -3,0 mg/dl) átlagos csökkenése általánosságban hasonló volt a normál vesefunkciójú betegeknek egyéb monoterápiás vizsgálatokban megfigyeltékhez (lásd 5.2 pont).

A TECOS egy randomizált vizsgálat volt, melynek beválasztás szerinti populációjában 14 671,  $\geq 6,5 - 8,0\%$  közötti HbA<sub>1c</sub> értékkel rendelkező, igazolt CV betegségben szenvedő beteg vett részt, akik (7332-en) napi 100 mg (vagy  $\geq 30$  és  $< 50$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> értékű kiindulási eGFR esetén napi 50 mg) szitagliptint vagy (7339-en) placebót kaptak a HbA<sub>1c</sub> és CV kockázati tényezőkre vonatkozó regionális standardokat célzó általános kezelés mellé. A  $< 30$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> eGFR értékkel rendelkező betegek nem voltak bevonhatóak a vizsgálatba. A vizsgálati populációba 2004,  $\geq 75$  éves beteg és 3324, vesekárosodásban szenvedő beteg (eGFR  $< 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) tartozott.

A vizsgálat folyamán a szitagliptin és placebo csoportok közötti becsült átlagos összkülönbség (standard deviáció) 0,29% (0,01), 95%-os CI (-0,32, -0,27);  $p < 0,001$  volt.

Az elsődleges cardiovascularis végpont az alábbi események első előfordulására vonatkozó összetett végpont volt: cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, nem halálos kimenetelű stroke, illetve instabil angina miatti hospitalizáció. A másodlagos cardiovascularis végpontok közé tartozott a cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus vagy nem halálos kimenetelű stroke; az elsődleges összetett végpont egyes összetevőinek első előfordulása; az összhála; valamint a pangásos szívelégtelenség miatti hospitalizáció.

A 3 éves medián időtartamú követés után a szokásos kezeléssel együtt adott szitagliptin, a szitagliptin nélkül adott szokásos kezeléssel összehasonlítva nem növelte a jelentősebb cardiovascularis nemkívánatos események kockázatát vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatát a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek (3. táblázat).

### 3. táblázat Az összetett cardiovascularis végpontok és a főbb másodlagos végpontok arányai

	Szitagliptin 100 mg		Placebo		Kockázati arány (95%-os CI)	p-érték <sup>†</sup>
	N (%)	100 beteg évre vonat- kozó előfor- dulási arány*	N (%)	100 beteg évre vonat- kozó előfor- dulási arány*		
<b>A kezelési szándék szerinti populáció elemzése</b>						
<b>A betegek száma</b>	7332		7339			
<b>Elsődleges összetett végpont</b> (Cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, nem halálos kimenetelű stroke, illetve instabil angina miatti hospitalizáció)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
<b>Másodlagos összetett végpont</b> (Cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus vagy nem halálos kimenetelű stroke)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
<b>Másodlagos végpont</b>						
Cardiovascularis halálozás	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Összes myocardialis infarctus (halálos és nem halálos)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Összes stroke (halálos és nem halálos)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Instabil angina miatti hospitalizáció	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Összhalálozás	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Szívelégtelenség miatti hospitalizáció <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

\* A 100 betegévre vonatkozó előfordulási arány kiszámítása:  $100 \times$  (a beszámítható expozíciós időszak során  $\geq 1$  eseményt elérő betegek összesített száma elosztva a követés összes betegévének számával).

<sup>†</sup> Egy régióra stratifikált Cox modell alapján. Az összetett végpontoknál a p-értékek egy non-inferioritási tesztnek felelnek meg, mely azt volt hivatott kimutatni, hogy a relatív hazard 1,3-nél alacsonyabb. Az összes többi végpontnál a p-értékek a relatív hazardok közötti különbségek tesztjének felelnek meg.

<sup>‡</sup> A szívelégtelenség miatti hospitalizáció elemzését a kiinduláskor a körelőzményben fennálló szívelégtelenségre korrigálva végezték el.

#### Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Januvia vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a 2-es típusú diabetes mellitusban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

#### Felszívódás

A szitagliptin 100 mg-os dózisa egészséges alanyoknál az orális alkalmazást követően gyorsan felszívódott, és a dózis bevitelét követő 1-4 órán belül érte el a plazma csúcskoncentrációt (átlag  $T_{max}$ ), a szitagliptin átlagos plazma AUC-értéke  $8,52 \mu M \cdot h$ , a  $C_{max}$  értéke 950 nM volt. A szitagliptin abszolút biohasznosíthatósága hozzávetőleg 87%. Mivel a szitagliptin magas zsírtartalmú ételekkel való egyidejű bevétele nincs kihatással a farmakokinetikára, a Januvia étellel vagy anélkül is bevehető.

A szitagliptin plazma AUC-értéke dózisarányosan növekedett. A dózisarányosságot a  $C_{max}$  és  $C_{24h}$  vonatkozásában nem állapították meg (a  $C_{max}$  a dózisarányosságnál enyhén nagyobb mértékben nőtt, és a  $C_{24h}$  a dózisarányosságnál enyhén kisebb mértékben nőtt).

### Eloszlás

Egészséges emberekben a szitagliptin egyszeri 100 mg-os dózisának intravénás beadását követően az átlagos elosztási térfogat egyensúlyi állapotban hozzávetőleg 198 liter. A szitagliptin plazmafehérjékhez reverzibilisen kötődő része alacsony (38%).

### Biotranszformáció

A szitagliptin elsősorban változatlan formában a vizelettel ürül, a metabolizmus kevésbé jellemző. A szitagliptin hozzávetőleg 79%-a ürül változatlan formában a vizelettel.

Egy adag [<sup>14</sup>C] szitagliptin orális bevitelét követően a radioaktivitás hozzávetőleg 16%-a ürült a szitagliptin metabolitjaként. Hat metabolitot tudtak nyomokban kimutatni, melyek várhatóan nem járulnak hozzá a szitagliptin plazma DPP-4-gátló tevékenységéhez. Az *in vitro* vizsgálatok szerint a szitagliptin limitált metabolizmusáért felelős fő enzim a CYP3A4 volt a CYP2C8 közreműködésével.

*In vitro* adatok alapján a szitagliptin nem gátolja a CYP izoenzimeket (CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 vagy 2B6), és nem indukálja a CYP3A4-et valamint a CYP1A2-t.

### Elimináció

Egy adag [<sup>14</sup>C] szitagliptin egészséges résztvevőknek történő orális beadását követően az alkalmazott radioaktivitás megközelítőleg 100%-a ürült a széklettel (13%) vagy vizelettel (87%) a dózis beadását követő héten belül. A szitagliptin 100 mg-os orális dózisát követő látszólagos terminális  $t_{1/2}$  hozzávetőleg 12,4 óra volt. A szitagliptin többszörös dózisok esetén csak minimális mértékben halmozódik fel. A renális clearance megközelítőleg 350 ml/perc volt.

A szitagliptin elsősorban a vesén keresztül ürül, aktív tubuláris szekrécióval. A szitagliptin a humán organikus anion transzporter-3 (hOAT-3) szubsztrátja, mely a szitagliptin renális kiválasztódásában játszhat szerepet. A hOAT-3 klinikai jelentőségét a szitagliptin-transzport terén még nem állapították meg. A szitagliptin egyben a renális kiválasztódásában esetlegesen közvetítős szerepet játszó p-glikoprotein szubsztrátja is. A p-glikoprotein-inhibitornak minősülő ciklosporin azonban nem csökkentette a szitagliptin renális clearance-ét. A szitagliptin nem szubsztrátja az OCT2 vagy OAT1, illetve a PEPT1/2 transzportereknek. A szitagliptin *in vitro* nem gátolta az OAT3 (IC<sub>50</sub>=160 μM) vagy a p-glikoprotein (legfeljebb 250 μM) által közvetített transzportot a kezelés szempontjából releváns plazmakoncentrációban. Egy klinikai vizsgálatban a szitagliptin csekély mértékben befolyásolta a plazma-digoxin-koncentrációt, mely azt jelzi, hogy a szitagliptin a p-glikoproteint enyhén gátolhatja.

### Különleges betegcsoportok

A szitagliptin farmakokinetikája általában véve hasonló volt az egészséges alanyok és a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében.

### Vesekárosodás

Egy nem vakosított, egyszeri adagot alkalmazó vizsgálatot folytattak a csökkentett dózisú szitagliptin (50 mg) farmakokinetikájának értékelése céljából, különböző fokú krónikus vesekárosodásban szenvedő betegek és egészséges kontrollalanyok összehasonlításával. A vizsgálatot enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban, valamint végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő, hemodialízisre szoruló betegekkel folytatták. Ezen kívül populációs farmakokinetikai elemzésekkel értékelték a vesekárosodás szitagliptin farmakokinetikájára gyakorolt hatását a 2-es típusú diabetesben és enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (beleértve az ESRD-t is) szenvedő betegeknél.

Az egészséges kontroll-alanyokhoz képest az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR ≥ 60 - < 90 ml/perc) a szitagliptin plazma AUC-értéke hozzávetőleg 1,2-szeresére, míg a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR ≥ 45 - < 60 ml/perc) hozzávetőleg 1,6-szeresére emelkedett. Mivel az ilyen mértékű emelkedés klinikailag nem jelentős, ezeknél a betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR ≥ 30 - < 45 ml/perc) a szitagliptin plazma AUC-értéke hozzávetőleg 2-szeresére, míg a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR < 30 ml/perc), beleértve az ESRD-ben szenvedő, hemodialízisre szoruló betegeket is,

hózzávetőleg 4-szeresére emelkedett. A szitagliptin közepes mértékben volt hemodialízis útján eltávolítható (13,5% egy 3-4 órás, 4 órával a bevélt követően megkezdett hemodialízis-kezelés során). A normál vesefunkciójú betegeknel megfigyeltékhez hasonló szitagliptin-plazmakoncentrációk eléréséhez alacsonyabb dózisok javasoltak a < 45 ml/perc GFR értékkel rendelkező betegeknel (lásd 4.2 pont).

#### *Májkárosodás*

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh érték  $\leq 9$ ) szenvedő betegek esetében nincs szükség a Januvia dózismódosítására. Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh érték  $>9$ ) szenvedő betegeket illetően nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat. Mivel a szitagliptin elsősorban a vesén keresztül ürül ki, a súlyos májkárosodás várhatóan nem befolyásolja a szitagliptin farmakokinetikáját.

#### *Időskor*

Nincs szükség az életkor függvényében történő dózismódosításra. Az I. és II. fázisú adatokra támaszkodó populációs farmakokinetikai analízis alapján a szitagliptin farmakokinetikáját az életkor nem befolyásolta jelentős mértékben. A fiatalabb korú résztvevőkkel összehasonlítva, az idős korú (65-80 éves) résztvevők szitagliptin-plazmakoncentrációja hózzávetőleg 19%-kal volt magasabb.

#### *Gyermekek és serdülők*

A Januviával gyermekek körében még nem végeztek vizsgálatokat.

#### *Egyéb betegcsoportok*

Nincs szükség a nem, rassz vagy testtömeg-index (BMI) szerinti dózismódosításra. Az I. fázisú farmakokinetikai adatok összesített analízise, valamint az I. és II. fázisú adatok populációs farmakokinetikai analízise alapján a szitagliptin farmakokinetikájára ezen tényezők nem voltak klinikailag jelentős hatással.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A rágszálókbán a humán szisztémás expozíciós szint 58-szorosánál vese- és májtoxicitást figyeltek meg, míg a hatással nem rendelkező dózisszint a humán expozíciós szint 19-szerese volt. A patkányokban a klinikai expozíciós szint 67-szerese mellett metszőfog-rendellenességeket figyeltek meg. A patkányokon végzett 14 hetes vizsgálat alapján e megfigyelés esetében a hatással nem rendelkező dózisszint 58-szoros volt. Nem ismeretes, hogy e megfigyelések milyen mértékben vonatkoznak az emberre. A kutyákban a klinikai expozíciós szint hózzávetőleg 23-szorosánál a kezeléssel összefüggő, múltó fizikai tüneteket figyeltek meg, melyek közül néhány neurológiai toxicitásra utal, például: nyitott szájjal történő lélegzés, nyálzás, fehér habszerű hányás, ataxia, remegés, csökkent aktivitás és/vagy összegömbölyödött testtartás. Továbbá, olyan dózisok mellett, melyek a humán expozíciós szint hózzávetőleg 23-szorosának megfelelő szisztémás expozíciós szintet eredményeztek, szövettanilag minimális vagy enyhe mértékű vázizom-degenerációt észleltek. Az ilyen hatással már nem rendelkező dózisszint a klinikai expozíciós szint 6-szorosa volt.

A szitagliptin a preklinikai vizsgálatok során nem bizonyult genotoxikusnak. A szitagliptin egerekben nem volt karcinogén. Patkányokban a humán expozíciós szint 58-szorosa mellett megnövekedett a máj-adenoma és -karcinoma előfordulási gyakorisága. Mivel kimutatták, hogy a hepatotoxicitás a patkányok esetében korrelációt mutat a hepatikus neopláziák kialakulásával, a májtumorok ezen megnövekedett előfordulási aránya nagy valószínűséggel az ilyen magas dózissnál fellépő krónikus hepatotoxicitás következménye. A magas biztonságossági küszöb (ennek a hatással nem rendelkező dózisszintnek a 19-szerese) miatt e neoplasztikus elváltozások emberek vonatkozásában nem tekintendők relevánsnak.

Nem figyeltek meg a termékenységre gyakorolt nemkívánatos hatást, ha a hím és nőstény patkányoknak a párzási időszak előtt és közben adtak szitagliptint.

Egy a patkányok pre- és posztnatális fejlődésére irányuló vizsgálatban a szitagliptin nem okozott nemkívánatos hatásokat.

A reprodukív toxicitási vizsgálatok a kezeléssel összefüggő magzati borda-rendellenességek (hiányzó, hypoplasias és lengőbordák) előfordulásának enyhe növekedését mutatták patkányok utódaiban, a

humán expozíciós szint 29-szeresét meghaladó szisztémás expozíciós szintnél. Nyulakban anyai toxicitást figyeltek meg a humán expozíciós szint több mint 29-szeresénél. A magas biztonságossági határértékek miatt e megfigyelések nem utalnak hasonló kockázatra az emberi reprodukció terén. A szitagliptin a laktáló patkányok tejébe jelentős mértékben kiválasztódott (tej/plazma arány: 4:1).

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

mikrokristályos cellulóz (E460)  
vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341)  
kroszkarmellóz-nátrium (E468)  
magnézium-sztearát (E470b)  
nátrium-sztearil-fumarát

#### Filmbevonat:

poli(vinil alkohol)  
makrogol 3350  
talkum (E553b)  
titán-dioxid (E171)  
vörös vas-oxid (E172)  
sárga vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Átlátszatlan buboréksomagolás (PVC/PE/PVDC és alumínium). 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 filmtablettát tartalmazó csomag és 50 x 1 filmtabletta, adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/383/007  
EU/1/07/383/008  
EU/1/07/383/009  
EU/1/07/383/010  
EU/1/07/383/011  
EU/1/07/383/012  
EU/1/07/383/021  
EU/1/07/383/022

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. március 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. február 23.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Januvia 100 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrát tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Kerek, bézs-színű filmtabletta, egyik oldalán „277” jelöléssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Januvia 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtt betegek glikémiás kontrolljának javítására javallott:

monoterápiában

- olyan betegek esetén, akiknél a diéta és a testmozgás önmagában történő alkalmazása mellett a kontroll nem megfelelő, és akik számára a metformin ellenjavallatok vagy intolerancia miatt nem alkalmazható.

kettős orális terápiában, a következő szerekkel kombinálva

- metforminnal kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett egyedül metformint alkalmazva a glikémiás kontroll nem megfelelő.
- szulfonilureával kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett egyedül a szulfonilurea maximális tolerált adagja nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt, és a metformin ellenjavallatok vagy intolerancia miatt nem alkalmazható.
- peroxiszóma-proliferátor aktiválta receptor gamma (PPAR $\gamma$ )-agonistával (pl. tiazolidindion), ha a PPAR $\gamma$ -agonista alkalmazása helyénvaló, és ha a diéta és testmozgás mellett a PPAR $\gamma$ -agonista nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt.

hármás orális terápiában, a következő szerekkel kombinálva

- szulfonilureával és metforminnal kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett az ezzel a két gyógyszerrel végzett együttes kezelés nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt.
- PPAR $\gamma$ -agonistával és metforminnal kombinációban adva, amennyiben a PPAR $\gamma$ -agonista alkalmazása helyénvaló, és ha a diéta és testmozgás, valamint az ezeket a gyógyszereket tartalmazó kettős terápia mellett a glikémiás kontroll nem megfelelő.

A Januvia szintén javallott inzulin kiegészítő terápiájaként (metforminnal vagy anélkül), ha a diéta és testmozgás és az inzulin állandó dózisa mellett a glikémiás kontroll nem megfelelő.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

### Adagolás

Az adag 100 mg szitagliptin, naponta egyszer. Metforminnal és/vagy PPAR $\gamma$ -agonistával együttesen alkalmazva, a metformin és/vagy a PPAR $\gamma$ -agonista dózisát változatlanul kell hagyni, és a Januviát a gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni.

Ha a Januviát egy szulfonilureával vagy inzulinnal kombinációban alkalmazzák, a hipoglikémia kockázatának csökkentése érdekében fontolóra kell venni a szulfonilurea vagy inzulin alacsonyabb dózisának alkalmazását (lásd 4.4 pont).

Ha a Januvia egy adagja kimaradt, azt azonnal pótolni kell, amint a beteg észreveszi. Ugyanazon a napon nem szabad dupla adagot bevenni.

### Különleges betegcsoportok

#### *Vesekárosodás*

Szitagliptin és egyéb antidiabetikum együttes alkalmazásának fontolóra vételekor ellenőrizni kell a szitagliptin vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásának feltételeit.

Az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek (glomeruláris filtrációs ráta [GFR]  $\geq 60$  -  $< 90$  ml/perc) esetében dózismódosításra nincs szükség.

A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek (GFR  $\geq 45$  -  $< 60$  ml/perc) esetében dózismódosításra nincs szükség.

A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (GFR  $\geq 30$  -  $< 45$  ml/perc) a Januvia adagja naponta egyszer 50 mg.

A súlyos vesekárosodásban szenvedő (GFR  $\geq 15$  -  $< 30$  ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben („end-stage renal disease” – ESRD) szenvedő betegeknél (GFR  $< 15$  ml/perc), beleértve a hemodialízist vagy peritoneális dialízist igénylő betegeket, a Januvia adagja naponta egyszer 25 mg. A kezelés a dialízis időpontjától függetlenül alkalmazható.

Mivel a vesefunkció alapján dózismódosításra van szükség, a vesefunkciós értékeknek a Januvia alkalmazásának megkezdése előtti és ezt követően rendszeres vizsgálata javasolt.

#### *Májkárosodás*

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a dózis módosítására nincs szükség. A Januviát súlyos májkárosodásban szenvedő betegek körében nem vizsgálták, ezért körültekintéssel kell alkalmazni (lásd 5.2 pont).

Mivel azonban a szitagliptin elsősorban a vesén keresztül ürül ki, a súlyos májkárosodás várhatóan nem befolyásolja a szitagliptin farmakokinetikáját.

#### *Időskor*

A dózis életkor alapján történő módosítására nincs szükség.

#### *Gyermekek és serdülők*

A szitagliptin biztonságosságát és hatásosságát gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

A Januvia étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

## 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 4.4 és 4.8 pont).

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### Általános tudnivalók

A Januvia nem alkalmazható 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében vagy diabeteses ketoacidosis kezelésére.

##### Acut pancreatitis

A DPP-4-gátlók alkalmazása az acut pancreatitis kialakulásának kockázatával jár. A betegeket tájékoztatni kell az acut pancreatitis jellemző tünetéről, a tartós, erős hasi fájdalomról. A szitagliptin szedésének leállítását követően (szupportív kezeléssel vagy anélkül) a pancreatitis gyógyulását figyelték meg, de nagyon ritka esetekben nekrotizáló vagy haemorrhagiás pancreatitist és/vagy halálesetet is jelentettek. Ha pancreatitis gyanúja áll fenn, a Januvia és más potenciálisan gyanúsítható gyógyszerek szedését abba kell hagyni. Amennyiben acut pancreatitis igazolódik, a Januvia szedését nem szabad újra elkezdni. Körültekintően kell eljárni olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében pancreatitis szerepel.

##### Hipoglikémia a gyógyszer egyéb antihyperglükémiás gyógyszerekkel kombinációban való alkalmazása esetén

A Januviával folytatott klinikai vizsgálatok során a Januviát monoterápiában, illetve hipoglikémiát köztudottan nem okozó gyógyszerekkel kombinációban (pl.: metforminnal és/vagy egy PPAR $\gamma$ -agonistával) alkalmazva a szitagliptin használata mellett jelentett, illetve a placebót szedő betegek körében előforduló hipoglikémiás esetek aránya hasonló volt. Szitagliptin inzulinnal vagy egy szulfonilureával kombinációban történő alkalmazásakor hipoglikémiát figyeltek meg. Ennélfogva tehát a hipoglikémia kockázatát csökkentendő, meg kell fontolni a szulfonilurea vagy az inzulin alacsonyabb dózisának alkalmazását (lásd 4.2 pont).

##### Vesekárosodás

A szitagliptin a veséken keresztül választódik ki. A normál vesefunkciójú betegeknél megfigyeltekhez hasonló szitagliptin-plazmakoncentrációk eléréséhez alacsonyabb dózisok javasoltak a < 45 ml/perc GFR értékkel rendelkező, illetve hemodialízist vagy peritoneális dialízist igénylő, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegeknél (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Szitagliptin és egyéb antidiabetikum együttes alkalmazásának fontolóra vételekor ellenőrizni kell a szitagliptin vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásának feltételeit.

##### Túlérzékenységi reakciók

Szitagliptinnel kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően súlyos túlérzékenységi reakciókat jelentettek. E reakciók közé tartoznak az anafilaxia, angioödéma és exfoliatív bőrelváltozások, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát. E reakciók a kezelés megkezdését követő első 3 hónapon belül – egyes jelentések szerint az első adagot követően – alakultak ki. Amennyiben túlérzékenységi reakció gyanúja merül fel, a Januvia szedését abba kell hagyni. Meg kell állapítani a reakció egyéb lehetséges okait, és a diabetes kezelésének más módját kell megkezdni.

##### Bullosus pemphigoid

A DPP-4-gátlókat – beleértve a szitagliptint is – szedő betegeknél a forgalomba hozatalt követően bullosus pemphigoidról számoltak be. Ha bullosus pemphigoid gyanúja áll fenn, a Januvia szedését abba kell hagyni.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

##### Más gyógyszerek hatása a szitagliptinre

Az alábbiakban ismertetett klinikai adatok arra utalnak, hogy kicsi annak a kockázata, hogy a szitagliptin az együttesen alkalmazott készítményekkel klinikailag jelentős kölcsönhatásba lép.

Az *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a szitagliptin korlátozott metabolizmusáért elsődlegesen a CYP3A4 enzim felelős, a CYP2C8 közreműködésével. A normál vesefunkcióval bíró betegek esetében a metabolizmus – beleértve a CYP3A4-en keresztül történő metabolizmust – csak kis szerepet játszik a szitagliptin kiürülésében. Súlyos vesekárosodás, illetve végstádiumú vesebetegség („end stage renal disease” – ESRD) esetén a metabolizmus a szitagliptin kiválasztásában jelentősebb

szerepet játszhat. Ezen oknál fogva lehetséges tehát, hogy az erős CYP3A4-inhibitorok (pl.: ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromicin) a súlyos vesekárosodásban vagy ESRD-ben szenvedő betegek esetében megváltoztathatják a szitagliptin farmakokinetikáját. Az erős CYP3A4-inhibitorok hatásait vesekárosodásban szenvedők esetében klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták.

Az *in vitro* transzport vizsgálatok azt mutatták, hogy a szitagliptin a p-glikoprotein és az organikus anion transzporter-3 (OAT3) szubsztátja. A szitagliptin OAT3-mediált transzportját a probenecid *in vitro* gátolta, noha a klinikailag jelentős kölcsönhatások kockázata alacsonynak bizonyult. Az OAT3-inhibitorok együttes alkalmazását *in vivo* nem értékelték.

**Metformin:** Napi kétszeri 1000 mg metformin ismételt adagolása nem változtatta meg jelentősen az együtt adott 50 mg szitagliptin farmakokinetikáját a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekben.

**Ciklosporin:** Elvégeztek egy vizsgálatot, hogy megállapítsák az erős p-glikoprotein-inhibitorok minősülő ciklosporin hatását a szitagliptin farmakokinetikájára. A szitagliptin egyszeri, orálisan adott 100 mg-os adagjának együttes alkalmazása egyszeri, orálisan adott 600 mg ciklosporinnal hozzávetőleg 29%-kal emelte meg a szitagliptin AUC-értékét, és 68%-kal a  $C_{max}$ -értékét. A szitagliptin farmakokinetikájának ezen változásai nem voltak klinikailag jelentősnek tekinthetőek. A szitagliptin vese-clearance-e nem módosult jelentős mértékben. Nem várható tehát jelentős interakció egyéb p-glikoprotein-inhibitorokkal.

#### A szitagliptin más készítményekre gyakorolt hatásai

**Digoxin:** A szitagliptin csekély mértékben befolyásolta a plazma-digoxin-koncentrációt. Napi 0,25 mg digoxin és 100 mg szitagliptin 10 napon át történő együttes alkalmazása a digoxin plazma AUC-értékét átlagosan 11%-kal, míg a plazma  $C_{max}$ -értékét átlagosan 18%-kal emelte meg. A digoxin dózismódosítása nem javasolt. A digoxin-toxicitás kockázatának kitett betegeket azonban monitorozni kell, amennyiben a szitagliptin és a digoxin együttes alkalmazására kerül sor.

Az *in vitro* adatok alapján a szitagliptin nem gátolja és nem is indukálja a CYP450 izoenzimeket. A klinikai vizsgálatok során a szitagliptin nem változtatta meg jelentős mértékben a metformin, gliburid, szimvasztatin, rozigitazon, warfarin vagy orális fogamzásgátlók farmakokinetikáját, mely *in vivo* bizonyítja a CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 és az organikus kation-transzporter („organic cationic transporter” – OCT) szubsztátokkal szemben mutatott alacsony interakciós hajlamot. *In vivo* a szitagliptin a p-glikoproteint enyhén gátolhatja

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

A szitagliptin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű információ. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak magas dózisos alkalmazása mellett (lásd 5.3 pont). Az emberi kockázat mértéke nem ismeretes. Az emberekre vonatkozó adatok hiánya miatt a Januvia alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a szitagliptin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletek azt mutatják, hogy a szitagliptin kiválasztódik az anyatejjel. A Januvia alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt.

### Termékenység

Az állatkísérleti adatok nem utalnak arra, hogy a szitagliptin-kezelés hatással lenne a férfi és női termékenységre. Humán adatok nincsenek.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Januvia nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésékor figyelembe kell venni azonban, hogy beszámoltak szédülésről és álomosságról.

Továbbá a Januvia és egy szulfonilurea vagy inzulin együttes szedésekor a betegek figyelmét fel kell hívni a hipoglikémia veszélyére.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Súlyos mellékhatásokról, köztük pancreatitistról és túlérzékenységi reakciókról számoltak be. Hipoglikémiáról számoltak be szulfonilureával (4,7 % – 13,8 %) és inzulinnal (9,6 %) való kombinációban (lásd 4.4 pont).

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások az 1. táblázatban szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva. Az előfordulási arányok meghatározása a következő: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

#### 1. táblázat. A placebo-kontrollos, szitagliptin monoterápiát alkalmazó klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően felismert mellékhatások gyakorisága

Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
thrombocytopenia	Ritka
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
túlérzékenységi reakciók, beleértve az anaphylaxiás reakciókat is <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
hypoglykaemia <sup>†</sup>	Gyakori
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
fejfájás	Gyakori
szédülés	Nem gyakori
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
interstitialis tüdőbetegség <sup>*</sup>	Gyakoriság nem ismert
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
székrekedés	Nem gyakori
hányás <sup>*</sup>	Gyakoriság nem ismert
acut pancreatitis <sup>*,†,‡</sup>	Gyakoriság nem ismert
fatális és nem fatális kimenetelű haemorrhagiás és nekrotizáló pancreatitis <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
pruritus <sup>*</sup>	Nem gyakori
angiooedema <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
kiütés <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
urticaria <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
cutan vasculitis <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
exfoliatív bőrelváltozások, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát is <sup>*,†</sup>	Gyakoriság nem ismert
bullosus pemphigoid <sup>*</sup>	Gyakoriság nem ismert
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
arthralgia <sup>*</sup>	Gyakoriság nem ismert

Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
myalgia*	Gyakoriság nem ismert
hátfájás*	Gyakoriság nem ismert
arthropathia*	Gyakoriság nem ismert
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
vesefunkció-károsodás	Gyakoriság nem ismert
acut veseelégtelenség*	Gyakoriság nem ismert

\*A mellékhatásokat a forgalomba hozatalt követő felügyelet során azonosították.

† Lásd 4.4 pont.

‡ Lásd alább, a *TECOS cardiovascularis biztonságossági vizsgálatra* vonatkozó részt.

#### A kiválasztott mellékhatások leírása

A fent ismertetett, gyógyszerrel összefüggő mellékhatások mellett a gyógyszerrel történő ok-okozati viszony feltüntetése nélkül jelentett, és szitagliptinnel kezelt betegek legalább 5%-ánál vagy ennél gyakrabban fellépő nemkívánatos események közé tartozott a felső légúti fertőzés és a nasopharyngitis. A további, a gyógyszerrel történő ok-okozati összefüggéstől függetlenül jelentett, és a szitagliptinnel kezelt betegeknél gyakrabban (a kontrollcsoporthoz képest a szitagliptin mellett az 5%-os szintet el nem érő, de > 0,5%-nál magasabb gyakoriság mellett) előforduló mellékhatások közé tartozott az osteoarthritis és a végtagfájdalom.

A szitagliptin és más antidiabetikumok kombinációjának alkalmazását értékelő vizsgálatok során egyes mellékhatásokat gyakrabban figyeltek meg, mint a szitagliptin monoterápiás vizsgálatokban. Ezek közé tartozik a hypoglykaemia (szulfonilurea és metformin kombinációja mellett gyakorisága „nagyon gyakori” volt), influenza ((metforminnal vagy anélkül kapott) inzulin mellett „gyakori” volt), hányinger és hányás (metformin mellett „gyakori” volt), flatulencia (metformin vagy pioglitazon mellett „gyakori” volt), székrekedés (szulfonilurea és metformin kombinációja mellett „gyakori” volt), perifériás oedema (pioglitazon vagy a pioglitazon és metformin kombinációja mellett „gyakori” volt), aluszékonyosság és hasmenés (metformin mellett „nem gyakori” volt), valamint a szájszárazság ((metforminnal vagy anélkül kapott) inzulin mellett „nem gyakori” volt).

#### *TECOS cardiovascularis biztonságossági vizsgálat*

A szitagliptin mellett megfigyelt cardiovascularis végpontokat értékelő vizsgálatban (TECOS – Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin) 7332, napi 100 mg (vagy  $\geq 30$  és  $< 50$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> értékű kiindulási eGFR esetén napi 50 mg) szitagliptinnel kezelt, valamint 7339, placebóval kezelt beteg vett részt a beválasztás szerinti populációban. Mindkét kezelést a HbA<sub>1c</sub> és CV kockázati tényezőkre vonatkozó regionális standardokat célzó általános kezelés mellett alkalmazták. A szitagliptint kapó betegeknél fellépő, súlyos nemkívánatos események összesített előfordulási aránya hasonló volt a placebót kapóknál megfigyelthez.

A beválasztás szerinti populációban a kiinduláskor inzulint és/vagy szulfonilureát kapó betegeknél a súlyos hypoglykaemia előfordulási aránya 2,7% volt a szitagliptinnel kezelt betegeknél, és 2,5% a placebóval kezeltéknél. Az inzulint és/vagy szulfonilureát a kiinduláskor nem kapó betegeknél a súlyos hypoglykaemia előfordulási aránya 1,0% volt a szitagliptinnel kezelt betegeknél, és 0,7% a placebóval kezeltéknél. Az igazolt pancreatitis események előfordulási aránya 0,3% volt a szitagliptinnel kezelt betegeknél, és 0,2% a placebóval kezeltéknél.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladozás**

A kontrollós klinikai vizsgálatok során egészséges résztvevők legfeljebb 800 mg, egyszeri szitagliptin-dózist kaptak. Egy vizsgálatban a szitagliptin 800 mg-os adagja mellett minimális, klinikailag nem releváns mértékű QTc-emelkedést figyeltek meg. Klinikai vizsgálatokban 800 mg feletti dózissal

kapcsolatban nincs tapasztalat. A fázis I., dóziskereső vizsgálatok során legfeljebb 10 napig adagolt, naponta legfeljebb 600 mg szitagliptin-dózis, illetve legfeljebb 28 napig adagolt, naponta legfeljebb 400 mg szitagliptin-dózis mellett nem figyeltek meg dóziszfüggő klinikai mellékhatásokat.

Túlادagolás esetén helyénvaló az általános szupportív eljárások alkalmazása pl.: a fel nem szívódott anyag eltávolítása a tápcsatornából, klinikai megfigyelés (elektrokardiogram készítését is beleértve) valamint szükség esetén szupportív terápia bevezetése.

A szitagliptin közepes mértékben dializálható. A klinikai vizsgálatokban a dózis hozzávetőleg 13,5%-a volt eltávolítható egy 3-4 órás hemodialízis-kezelés során. Amennyiben klinikailag indokolt, fontolóra kell venni a hosszabb ideig tartó hemodialízis lehetőségét. Nem ismeretes, hogy a szitagliptin dializálható-e peritoneális dialízissel.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, Dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-inhibitorok, ATC kód: A10BH01.

#### Hatásmechanizmus

A Januvia a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-inhibitoroként ismert orális antidiabetikumok osztályának tagja. A glikémiás kontroll e gyógyszer alkalmazása mellett megfigyelt javulása az aktív inkretin hormonok szintjének növelésével állhat összefüggésben. Az inkretin hormonokat – beleértve az 1. típusú glukagonszerű peptidet (GLP-1) és a glükózdependens inzulinotróp polipeptidet (GIP) – a bél egész nap termeli, és szintjük az étkezést követően megnő. Az inkretinek a glükóz-homeosztázis fiziológiai szabályozásában szerepet játszó endogén rendszer részei. Normális vagy emelkedett vércukor-koncentráció esetén a GLP-1 és a GIP, a ciklikus AMP-vel működő intracelluláris jelátvitelen keresztül fokozzák a pancreas béta-sejtjeiben az inzulin termelését és felszabadulását. A GLP-1 vagy a DPP-4-inhibitorokkal történő kezelés a 2-es típusú diabeteses állatokkal végzett kísérletek során javította a béta-sejtek glükózzal szemben mutatott válaszkészségét, valamint stimulálta az inzulin bioszintézisét és felszabadulását. A magasabb inzulinszint mellett megélenkül a szövetek glükózfelvétele. A GLP-1 ezen kívül csökkenti a pancreas alfa-sejtjeinek glukagon-kiválasztását. A csökkent glukagon-koncentráció és a magasabb inzulinszint a máj glükóztermelésének visszaeséséhez vezet, mely a vércukorszint csökkenését eredményezi. A GLP-1 és a GIP hatását tekintve glükóz-dependens, mivel alacsony vércukor-koncentráció esetén a GLP-1 nem stimulálja az inzulinfelszabadulást, és nem szupprimálja a glukagonelválasztást. Mind a GLP-1, mind a GIP esetében az inzulinfelszabadulás stimulálása felerősödik, ahogy a glükózkoncentráció a normális fölé emelkedik. Továbbá a GLP-1 a hipoglikémiára adott normális glukagon-választ nem gátolja. A GLP-1 és GIP aktivitását a DPP-4 enzim korlátozza, mely gyorsan hidrolizálja az inkretin hormonokat, így inaktív termékek képződnek. A szitagliptin megakadályozza az inkretin hormonok DPP-4 általi hidrolízisét, ezáltal növelve az aktív GLP-1 és GIP plazmakoncentrációját. Az aktív inkretinek szintjének növelésével a szitagliptin glükózdependens módon növeli az inzulin felszabadulását, és csökkenti a glukagon szintjét. 2-es típusú diabetesben szenvedő, hiperglikémiás betegeknek az inzulin és glukagon szintjének ezen változásai alacsonyabb hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)-szinthez, valamint alacsonyabb éhomi és posztprandiális glükóz-koncentrációhoz vezetnek. A szitagliptin glükóz-dependens mechanizmusa különbözik a szulfonilureák mechanizmusától, amely még alacsony glükózsztint mellett is növeli az inzulinelválasztást, ami 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknek és egészséges személyeknek is hipoglikémiához vezethet. A szitagliptin a DPP-4 enzim hatékony és igen szelektív inhibitora, és terápiás koncentrációban nem gátolja a nagyon hasonló DPP-8 és DPP-9 enzimeket.

Egy egészséges résztvevővel folytatott, kétnapos vizsgálat során, az önmagában adagolt szitagliptin növelte az aktív GLP-1-koncentrációkat, míg az önmagában adagolt metformin hasonló mértékben növelte mind az aktív GLP-1-koncentrációt, mind pedig a GLP-1 összkoncentrációt. A szitagliptin metforminnal történő együttes adása additív hatással volt az aktív GLP-1-koncentrációkra. Az aktív GIP-koncentrációkat a szitagliptin növelte, de a metformin nem.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Összességében véve a szitagliptin monoterápiában vagy kombinációs terápiában történő alkalmazása javította a glikémiás kontrollt (lásd 2. táblázat).

A szitagliptin-monoterápia hatásosságát és biztonságosságát két vizsgálat során értékelték. A két, egyenként 18 és 24 hetes vizsgálatban a napi egyszeri 100 mg szitagliptinnel történő monoterápiás kezelés a placebóval összehasonlítva jelentős mértékben javította a HbA<sub>1c</sub>, az éhomi plazma-glükóz (FPG) és az étkezést követő 2 órán belül mért glükóz (2 órás PPG) szintjét. Javulás mutatkozott a bétasejt-funkcióra utaló helyettes markerek, beleértve a HOMA-β („Homeostasis Model Assessment-β”) mutató markert, a proinzulin-inzulin arány, valamint a gyakori mintavétellel együttjáró étkezési tolerancia-teszt során mért béta-sejt válaszkészség terén. A szitagliptinnel kezelt betegek között előforduló hipoglikémiás esetek száma hasonló volt a placebóval kezelt betegek között megfigyelthez. A szitagliptin-terápia mellett – a placebóval kezelt betegek enyhe testsúlycsökkenésével összehasonlítva – egyik vizsgálatban sem nőtt a kiindulási testsúly.

Két 24 hetes vizsgálatban, melyek során a napi egyszer 100 mg szitagliptint hozzáadott terápiaként metforminnal, illetve pioglitazonnal kombinációban alkalmazták, a glikémiás paraméterek jelentős javulását figyelték meg. A testsúlyban a vizsgálat megkezdése óta bekövetkezett változás a szitagliptinnel kezelt betegek esetén a placebóhoz viszonyítva hasonló volt. E vizsgálatokban hasonló arányban jelentettek hipoglikémiát a szitagliptinnel vagy placebóval kezelt betegek között.

Az egyedül glimepiridhez illetve glimepirid és metformin kombinációjához adott (napi egyszer 100 mg) szitagliptin hatásosságának és biztonságosságának értékelésére egy 24 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek el. Az egyedül glimepiridhez vagy glimepirid és metformin kombinációjához adott szitagliptin jelentős javulást eredményezett a glikémiás paraméterek terén. A szitagliptinnel kezelt betegek a placebót kapókhöz képest enyhe testsúlynövekedést mutattak.

Pioglitazon és metformin kombinációjához adott (napi egyszer 100 mg) szitagliptin hatásosságának és biztonságosságának értékelésére egy 26 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatot terveztek. A pioglitazon és metformin kombinációjához adott szitagliptin a glikémiás paraméterek jelentős javulását eredményezte. A kiindulási testsúly-értékekben bekövetkező változás hasonló volt a szitagliptinnel kezelt betegek és a placebót kapó betegek esetében. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága szintén hasonló volt a szitagliptinnel kezelt betegek és a placebót kapó betegek esetében.

Egy 24 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatot állítottak össze (legalább 10 hete állandó adagolású) inzulin mellett és (legalább 1500 mg) metforminnal vagy anélkül adott szitagliptin (100 mg naponta egyszer) hatásosságának és biztonságosságának megállapítása céljából. Az előkevert inzulint alkalmazó betegeknél az átlagos napi adag 70,9 E volt. A nem előkevert (közepes/hosszú hatású) inzulint alkalmazó betegeknél az átlagos napi adag 44,3 E volt. Szitagliptin inzulinhoz történő hozzáadása a glikémiás paraméterek szignifikáns javulását eredményezte. A vizsgálat megkezdésekor mért testtömegben egyik csoportban sem következett be jelentős változás.

A kezdő kezelés egy 24 hetes, placebo-kontrollos, faktoriális elrendezésű vizsgálata során a metforminnal (napi kétszer 500 mg vagy 1000 mg) kombinációban adott napi kétszer 50 mg szitagliptin bármelyik monoterápiával összehasonlítva jelentős javulást eredményezett a glikémiás paraméterekben. A szitagliptin és metformin kombinációjával elért testsúlycsökkenés hasonló volt a csak metformin vagy placebo alkalmazása mellett megfigyelthez, míg a szitagliptin önmagában történő alkalmazásakor az alapértékekben nem mutatkozott változás. A hipoglikémia az egyes kezelési csoportokban hasonló arányban fordult elő.

**2. táblázat: A placebo-kontrollos monoterápiát és kombinációs terápiát alkalmazó vizsgálatokban mért HbA<sub>1c</sub> eredmények\***

Vizsgálat	Átlagos kiindulási HbA <sub>1c</sub> (%)	A kiindulási HbA <sub>1c</sub> (%) értékekhez képest mutatkozó átlagos eltérés <sup>†</sup>	A placebóra korrigált HbA <sub>1c</sub> (%) értékek terén mutatkozó átlagos eltérés <sup>†</sup> (95% CI)
<b>Monoterápiás vizsgálatok</b>			
Napi egyszer 100 mg szitagliptin <sup>§</sup> (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,4)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin <sup>  </sup> (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,6)
<b>Kombinációs terápiás vizsgálatok</b>			
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő metformin-terápiához adva <sup>  </sup> (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,5)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő pioglitazon-terápiához adva <sup>  </sup> (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő glimepirid-terápiához adva <sup>  </sup> (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,3)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő glimepirid+metformin-terápiához adva <sup>  </sup> (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő pioglitazon + metformin-terápiához adva <sup>#</sup> (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,5)
Kezdő terápia (naponta kétszer) <sup>  </sup> : szitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8, -1,3)

Vizsgálat	Átlagos kiindulási HbA <sub>1c</sub> (%)	A kiindulási HbA <sub>1c</sub> (%) értékekhez képest mutatózó átlagos eltérés <sup>†</sup>	A placebo korrigált HbA <sub>1c</sub> (%) értékek terén mutatózó átlagos eltérés <sup>†</sup> (95% CI)
Kezdő terápia (naponta kétszer) <sup>  </sup> : szitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,8)
Szitagliptin 100 mg naponta egyszer folyamatban lévő inzulin- (+/- metformin)-terápiához adva <sup>  </sup> (N=305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,7, -0,4)

\*A kezelt populáció minden betege (kezelési szándék szerinti analízis).

<sup>†</sup>Az előzőleg adott antihyperglükémiás terápiai státuszhoz és a vizsgálatba történő belépéskor mért értékhez igazított legkisebb négyzetek módszere.

<sup>‡</sup> p<0,001 a placeboval vagy placebo+kombinációs kezeléssel összehasonlítva.

<sup>§</sup> A 18. héten mért HbA<sub>1c</sub> (%).

<sup>||</sup> A 24. héten mért HbA<sub>1c</sub> (%).

<sup>#</sup> A 26. héten mért HbA<sub>1c</sub> (%).

<sup>¶</sup> Az 1. vizitkor alkalmazott metforminra (igen/nem), az 1. vizitkor alkalmazott inzulinmennyiségre (előkevert, illetve nem előkevert [közepes vagy hosszú hatástartamú]), ill. a kiindulási vizit értékére korrigált legkisebb négyzetek átlaga. A terápiai alcsoportok (metformin és inzulin alkalmazása) esetén észlelt interakciók nem voltak szignifikánsak (p >0,10).

Egy 24 hetes aktív (metformin)-kontrollos vizsgálatot állítottak össze a napi egyszer adott 100 mg szitagliptin (N=528) hatásosságának és biztonságosságának kiértékelésére a metforminnal (N=522) összehasonlítva, diéta és testmozgás mellett nem megfelelő glikémiás kontrollal rendelkező betegeknek, akik nem részesültek antihyperglükémiás kezelésben (legalább 4 hónapja nem kaptak terápiát). A metformin átlagos adagja hozzávetőleg naponta 1900 mg volt. A HbA<sub>1c</sub> csökkenése a kiinduláskor mért 7,2%-os átlagértékhez képest a szitagliptinnel -0,43% és a metforminnal pedig -0,57% volt (protokoll szerinti elemzés). A gyógyszerrel összefüggőnek tartott gasztrointesztinális mellékhatások összesített előfordulási aránya a szitagliptinnel kezelt betegeknek 2,7% volt, szemben a metforminnal kezelt betegeknek megfigyelt 12,6%-kal. A hipoglikémia előfordulási aránya a két kezelési csoportban nem különbözött jelentős mértékben (szitagliptin: 1,3%, metformin: 1,9%). A testsúly a kiindulási értékhez képest mindkét csoportban csökkent (szitagliptin: -0,6 kg, metformin: -1,9 kg).

Egy vizsgálatban, mely a hozzáadott napi egyszeri 100 mg szitagliptin vagy glipizid (szulfonilurea) hatásosságát és biztonságosságát vizsgálta a metformin-monoterápia mellett nem kielégítő glikémiás kontrollal rendelkező betegeknek, a szitagliptin hasonló volt a glipizidhez a HbA<sub>1c</sub> csökkentése terén. A komparátor csoportban a glipizid átlagos dózisa napi 10 mg volt, a vizsgálat alatt a betegek körülbelül 40%-ának volt szüksége naponta ≤5 mg-os glipizid-dózisra. A szitagliptin-csoportban azonban több beteg hagyta abba a kezelést a gyógyszer hatásosságának hiánya miatt, mint a glipizid-csoportban. A szitagliptinnel kezelt betegek testsúlya a kiindulási állapothoz képest jelentős mértékű átlagos csökkenést (-1,5 kg) mutatott a glipiziddel kezelt betegek jelentős testsúlynövekedésével (+1,1 kg) szemben. E vizsgálatban a proinzulin-inzulin arány, mely az inzulinszintézis és -felszabadulás hatásosságának markere, a szitagliptin-kezelés hatására javult, míg a glipizid-kezelés hatására romlott. A hipoglikémiás esetek előfordulási aránya a szitagliptin-csoportban jelentősen alacsonyabb volt (4,9%), mint a glipizid-csoportban (32,0%).

Egy 24 hetes, placebo-kontrollos, 660 beteg bevonásával végzett vizsgálatot úgy terveztek meg, hogy értékelje a glargin inzulinhoz (legalább 1500 mg) metforminnal vagy anélkül adott (napi egyszer 100 mg) szitagliptin inzulincsökkentő hatásosságát és biztonságosságát az inzulin-terápia intenzifikálása idején. A HbA<sub>1c</sub> kiindulási értéke 8,74% volt, míg az inzulin kiindulási dózisa napi 37 NE volt. A betegeket arra utasították, hogy glargin inzulin adagjukat az ujjbegyből vett vérminták éhomi glükózértékei alapján határozzák meg. A 24. héten a napi inzulindózis növekedése a szitagliptinnel kezelt betegeknek napi 19 NE, míg a placeboval kezelt betegeknek napi 24 NE volt. A HbA<sub>1c</sub> csökkenése a szitagliptinnel és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknek

-1,31% volt, összehasonlítva a placebóval és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknek megfigyelt -0,87%-kal, mely -0,45%-os különbséget [95% CI: -0,60, -0,29] mutat. A hipoglikémia előfordulási gyakorisága a szitagliptinnel és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknek 25,2%, míg a placebóval és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknek 36,8% volt. A különbség főként annak tulajdonítható, hogy a placebo-csoport betegei nagyobb arányban tapasztaltak 3 vagy ennél több hipoglikémiás epizódot (9,4 vs. 19,1%). A súlyos hipoglikémia gyakoriságát illetően nem mutatkozott különbség.

Közepesen súlyos/súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekkel végeztek egy vizsgálatot, melynek során naponta egyszer 25 vagy 50 mg szitagliptint hasonlítottak össze napi 2,5-20 mg glipiziddel. A vizsgálatba 423, krónikus vesekárosodásban szenvedő beteget (becsült glomeruláris filtrációs ráta <50 ml/perc) vontak be. Ötvennégy hét után a HbA<sub>1c</sub> kiindulási értékének átlagos csökkenése -0,76% volt a szitagliptin, és -0,64% a glipizid alkalmazása mellett (protokoll szerinti analízis). Ebben a vizsgálatban a naponta egyszer alkalmazott 25 vagy 50 mg szitagliptin hatásossági és biztonságossági profilja általánosságban hasonló volt a normál vesefunkciójú betegeknek egyéb monoterápiás vizsgálatokban megfigyeltekhez. A hipoglikémia előfordulási aránya a szitagliptin-csoportban lényegesen alacsonyabb volt (6,2%), mint a glipizid-csoportban (17,0%). Szintén jelentős különbség mutatkozott a csoportok között a kiindulási testsúly változását illetően (szitagliptin: -0,6 kg, glipizid: +1,2 kg).

Egy másik, 129, végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dializált beteggel végzett vizsgálat során napi 25 mg szitagliptint hasonlítottak össze napi 2,5 mg – 20 mg glipiziddel. Ötvennégy hét után a HbA<sub>1c</sub> kiindulási értékének átlagos csökkenése -0,72% volt a szitagliptin és -0,87% a glipizid alkalmazása mellett. Ebben a vizsgálatban a naponta egyszer alkalmazott 25 mg szitagliptin hatásossági és biztonságossági profilja általánosságban hasonló volt a normál vesefunkciójú betegeknek egyéb monoterápiás vizsgálatokban megfigyeltekhez. A hipoglikémia előfordulási aránya nem különbözött lényegesen a kezelési csoportokban (szitagliptin: 6,3%, glipizid: 10,8%).

Egy másik vizsgálatban, melyet 91, 2-es típusú diabetesben és krónikus vesekárosodásban (kreatinin-clearance <50 ml/perc) szenvedő beteg részvételével folytattak, a naponta egyszer 25 vagy 50 mg szitagliptin-kezelés biztonságossága és tolerálhatósága általánosságban hasonló volt a placebóhoz. Ezenkívül 12 hét után a HbA<sub>1c</sub> (szitagliptin: -0,59%; placebo: -0,18%) és FPG (szitagliptin: -25,5 mg/dl; placebo: -3,0 mg/dl) átlagos csökkenése általánosságban hasonló volt a normál vesefunkciójú betegeknek egyéb monoterápiás vizsgálatokban megfigyeltekhez (lásd 5.2 pont).

A TECOS egy randomizált vizsgálat volt, melynek beválasztás szerinti populációjában 14 671,  $\geq 6,5 - 8,0\%$  közötti HbA<sub>1c</sub> értékkel rendelkező, igazolt CV betegségben szenvedő beteg vett részt, akik (7332-en) napi 100 mg (vagy  $\geq 30$  és  $< 50$  ml/perc/ $1,73$  m<sup>2</sup> értékű kiindulási eGFR esetén napi 50 mg) szitagliptint vagy (7339-en) placebót kaptak a HbA<sub>1c</sub> és CV kockázati tényezőkre vonatkozó regionális standardokat célzó általános kezelés mellé. A  $< 30$  ml/perc/ $1,73$  m<sup>2</sup> eGFR értékkel rendelkező betegek nem voltak bevonhatóak a vizsgálatba. A vizsgálati populációba 2004,  $\geq 75$  éves beteg és 3324, vesekárosodásban szenvedő beteg (eGFR  $< 60$  ml/perc/ $1,73$  m<sup>2</sup>) tartozott.

A vizsgálat folyamán a szitagliptin és placebo csoportok közötti becsült átlagos összkülönbség (standard deviáció) 0,29% (0,01), 95%-os CI (-0,32, -0,27);  $p < 0,001$  volt.

Az elsődleges cardiovascularis végpont az alábbi események első előfordulására vonatkozó összetett végpont volt: cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, nem halálos kimenetelű stroke, illetve instabil angina miatti hospitalizáció. A másodlagos cardiovascularis végpontok közé tartozott a cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus vagy nem halálos kimenetelű stroke; az elsődleges összetett végpont egyes összetevőinek első előfordulása; az összhálalozás; valamint a pangásos szívelégtelenség miatti hospitalizáció.

A 3 éves medián időtartamú követés után a szokásos kezeléssel együtt adott szitagliptin, a szitagliptin nélkül adott szokásos kezeléssel összehasonlítva nem növelte a jelentősebb cardiovascularis nemkívánatos események kockázatát vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatát a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek (3. táblázat).

3. táblázat Az összetett cardiovascularis végpontok és a főbb másodlagos végpontok arányai

	Szitagliptin 100 mg		Placebo		Kockázati arány (95%-os CI)	p-érték <sup>†</sup>
	N (%)	100 beteg évre vonat- kozó előfor- dulási arány*	N (%)	100 beteg évre vonat- kozó előfor- dulási arány*		
<b>A kezelési szándék szerinti populáció elemzése</b>						
<b>A betegek száma</b>	7332		7339			
<b>Elsődleges összetett végpont</b> (Cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, nem halálos kimenetelű stroke, illetve instabil angina miatti hospitalizáció)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
<b>Másodlagos összetett végpont</b> (Cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus vagy nem halálos kimenetelű stroke)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
<b>Másodlagos végpont</b>						
Cardiovascularis halálozás	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Összes myocardialis infarctus (halálos és nem halálos)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Összes stroke (halálos és nem halálos)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Instabil angina miatti hospitalizáció	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Összhalálozás	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Szívelégtelenség miatti hospitalizáció <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

\* A 100 betegévre vonatkozó előfordulási arány kiszámítása:  $100 \times$  (a beszámítható expozíciós időszak során  $\geq 1$  eseményt elérő betegek összesített száma elosztva a követés összes betegévének számával).

<sup>†</sup> Egy régióra stratifikált Cox modell alapján. Az összetett végpontoknál a p-értékek egy non-inferioritási tesztnek felelnek meg, mely azt volt hivatott kimutatni, hogy a relatív hazard 1,3-nél alacsonyabb. Az összes többi végpontnál a p-értékek a relatív hazardok közötti különbségek tesztjének felelnek meg.

<sup>‡</sup> A szívelégtelenség miatti hospitalizáció elemzését a kiinduláskor a körelőzményben fennálló szívelégtelenségre korrigálva végezték el.

### Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Januvia vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a 2-es típusú diabetes mellitusban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A szitagliptin 100 mg-os dózisa egészséges alanyoknál az orális alkalmazást követően gyorsan felszívódott, és a dózis bevitelét követő 1-4 órán belül érte el a plazma csúcskoncentrációt (átlag  $T_{max}$ ), a szitagliptin átlagos plazma AUC-értéke  $8,52 \mu M \cdot h$ , a  $C_{max}$  értéke 950 nM volt. A szitagliptin abszolút biohasznosíthatósága hozzávetőleg 87%. Mivel a szitagliptin magas zsírtartalmú ételekkel való egyidejű bevétele nincs kihatással a farmakokinetikára, a Januvia étellel vagy anélkül is bevehető.

A szitagliptin plazma AUC-értéke dózisarányosan növekedett. A dózisarányosságot a  $C_{max}$  és  $C_{24h}$  vonatkozásában nem állapították meg (a  $C_{max}$  a dózisarányosságnál enyhén nagyobb mértékben nőtt, és a  $C_{24h}$  a dózisarányosságnál enyhén kisebb mértékben nőtt).

### Eloszlás

Egészséges emberekben a szitagliptin egyszeri 100 mg-os dózisának intravénás beadását követően az átlagos elosztási térfogat egyensúlyi állapotban hozzávetőleg 198 liter. A szitagliptin plazmafehérjékhez reverzibilisen kötődő része alacsony (38%).

### Biotranszformáció

A szitagliptin elsősorban változatlan formában a vizelettel ürül, a metabolizmus kevésbé jellemző. A szitagliptin hozzávetőleg 79%-a ürül változatlan formában a vizelettel.

Egy adag [<sup>14</sup>C] szitagliptin orális bevitelét követően a radioaktivitás hozzávetőleg 16%-a ürült a szitagliptin metabolitjaként. Hat metabolitot tudtak nyomokban kimutatni, melyek várhatóan nem járulnak hozzá a szitagliptin plazma DPP-4-gátló tevékenységéhez. Az *in vitro* vizsgálatok szerint a szitagliptin limitált metabolizmusáért felelős fő enzim a CYP3A4 volt a CYP2C8 közreműködésével.

*In vitro* adatok alapján a szitagliptin nem gátolja a CYP izoenzimeket (CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 vagy 2B6), és nem indukálja a CYP3A4-et valamint a CYP1A2-t.

### Elimináció

Egy adag [<sup>14</sup>C] szitagliptin egészséges résztvevőknek történő orális beadását követően az alkalmazott radioaktivitás megközelítőleg 100%-a ürült a széklettel (13%) vagy vizelettel (87%) a dózis beadását követő héten belül. A szitagliptin 100 mg-os orális dózisát követő látszólagos terminális  $t_{1/2}$  hozzávetőleg 12,4 óra volt. A szitagliptin többszörös dózisok esetén csak minimális mértékben halmozódik fel. A renális clearance megközelítőleg 350 ml/perc volt.

A szitagliptin elsősorban a vesén keresztül ürül, aktív tubuláris szekrécióval. A szitagliptin a humán organikus anion transzporter-3 (hOAT-3) szubsztrátja, mely a szitagliptin renális kiválasztódásában játszhat szerepet. A hOAT-3 klinikai jelentőségét a szitagliptin-transzport terén még nem állapították meg. A szitagliptin egyben a renális kiválasztódásában esetlegesen közvetítős szerepet játszó p-glikoprotein szubsztrátja is. A p-glikoprotein-inhibitornak minősülő ciklosporin azonban nem csökkentette a szitagliptin renális clearance-ét. A szitagliptin nem szubsztrátja az OCT2 vagy OAT1, illetve a PEPT1/2 transzportereknek. A szitagliptin *in vitro* nem gátolta az OAT3 (IC<sub>50</sub>=160 μM) vagy a p-glikoprotein (legfeljebb 250 μM) által közvetített transzportot a kezelés szempontjából releváns plazmakoncentrációban. Egy klinikai vizsgálatban a szitagliptin csekély mértékben befolyásolta a plazma-digoxin-koncentrációt, mely azt jelzi, hogy a szitagliptin a p-glikoproteint enyhén gátolhatja.

### Különleges betegcsoportok

A szitagliptin farmakokinetikája általában véve hasonló volt az egészséges alanyok és a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében.

### Vesekárosodás

Egy nem vakosított, egyszeri adagot alkalmazó vizsgálatot folytattak a csökkentett dózisú szitagliptin (50 mg) farmakokinetikájának értékelése céljából, különböző fokú krónikus vesekárosodásban szenvedő betegek és egészséges kontrollalanyok összehasonlításával. A vizsgálatot enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban, valamint végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő, hemodialízisre szoruló betegekkel folytatták. Ezen kívül populációs farmakokinetikai elemzésekkel értékelték a vesekárosodás szitagliptin farmakokinetikájára gyakorolt hatását a 2-es típusú diabetesben és enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (beleértve az ESRD-t is) szenvedő betegeknél.

Az egészséges kontroll-alanyokhoz képest az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR ≥ 60 - < 90 ml/perc) a szitagliptin plazma AUC-értéke hozzávetőleg 1,2-szeresére, míg a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR ≥ 45 - < 60 ml/perc) hozzávetőleg 1,6-szeresére emelkedett. Mivel az ilyen mértékű emelkedés klinikailag nem jelentős, ezeknél a betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR ≥ 30 - < 45 ml/perc) a szitagliptin plazma AUC-értéke hozzávetőleg 2-szeresére, míg a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR < 30 ml/perc), beleértve az ESRD-ben szenvedő, hemodialízisre szoruló betegeket is,

hozzávetőleg 4-szeresére emelkedett. A szitagliptin közepes mértékben volt hemodialízis útján eltávolítható (13,5% egy 3-4 órás, 4 órával a bevételt követően megkezdett hemodialízis-kezelés során). A normál vesefunkciójú betegeknél megfigyeltékhez hasonló szitagliptin-plazmakoncentrációk eléréséhez alacsonyabb dózisek javasoltak a < 45 ml/perc GFR értékkel rendelkező betegeknél (lásd 4.2 pont).

#### *Májkárosodás*

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh érték  $\leq 9$ ) szenvedő betegek esetében nincs szükség a Januvia dózismódosítására. Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh érték  $>9$ ) szenvedő betegeket illetően nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat. Mivel a szitagliptin elsősorban a vesén keresztül ürül ki, a súlyos májkárosodás várhatóan nem befolyásolja a szitagliptin farmakokinetikáját.

#### *Időskor*

Nincs szükség az életkor függvényében történő dózismódosításra. Az I. és II. fázisú adatokra támaszkodó populációs farmakokinetikai analízis alapján a szitagliptin farmakokinetikáját az életkor nem befolyásolta jelentős mértékben. A fiatalabb korú résztvevőkkel összehasonlítva, az idős korú (65-80 éves) résztvevők szitagliptin-plazmakoncentrációja hozzávetőleg 19%-kal volt magasabb.

#### *Gyermekek és serdülők*

A Januviával gyermekek körében még nem végeztek vizsgálatokat.

#### *Egyéb betegcsoportok*

Nincs szükség a nem, rassz vagy testtömeg-index (BMI) szerinti dózismódosításra. Az I. fázisú farmakokinetikai adatok összesített analízise, valamint az I. és II. fázisú adatok populációs farmakokinetikai analízise alapján a szitagliptin farmakokinetikájára ezen tényezők nem voltak klinikailag jelentős hatással.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A rágszálókban a humán szisztémás expozíciós szint 58-szorosánál vese- és májtoxicitást figyeltek meg, míg a hatással nem rendelkező dózisszint a humán expozíciós szint 19-szerese volt. A patkányokban a klinikai expozíciós szint 67-szerese mellett metszőfog-rendellenességeket figyeltek meg. A patkányokon végzett 14 hetes vizsgálat alapján e megfigyelés esetében a hatással nem rendelkező dózisszint 58-szoros volt. Nem ismeretes, hogy e megfigyelések milyen mértékben vonatkoznak az emberre. A kutyákban a klinikai expozíciós szint hozzávetőleg 23-szorosánál a kezeléssel összefüggő, múltó fizikai tüneteket figyeltek meg, melyek közül néhány neurológiai toxicitásra utal, például: nyitott szájjal történő lélegzés, nyálzás, fehér habszerű hányás, ataxia, remegés, csökkent aktivitás és/vagy összegömbölyödött testtartás. Továbbá, olyan dózisek mellett, melyek a humán expozíciós szint hozzávetőleg 23-szorosának megfelelő szisztémás expozíciós szintet eredményeztek, szövettanilag minimális vagy enyhe mértékű vázizom-degenerációt észleltek. Az ilyen hatással már nem rendelkező dózisszint a klinikai expozíciós szint 6-szorosa volt.

A szitagliptin a preklinikai vizsgálatok során nem bizonyult genotoxikusnak. A szitagliptin egerekben nem volt karcinogén. Patkányokban a humán expozíciós szint 58-szorosa mellett megnövekedett a máj-adenoma és -karcinoma előfordulási gyakorisága. Mivel kimutatták, hogy a hepatotoxicitás a patkányok esetében korrelációt mutat a hepatikus neopláziák kialakulásával, a májtumrok ezen megnövekedett előfordulási aránya nagy valószínűséggel az ilyen magas dózissnál fellépő krónikus hepatotoxicitás következménye. A magas biztonságossági küszöb (ennek a hatással nem rendelkező dózisszintnek a 19-szerese) miatt e neoplasztikus elváltozások emberek vonatkozásában nem tekintendők relevánsnak.

Nem figyeltek meg a termékenységre gyakorolt nemkívánatos hatást, ha a hím és nőstény patkányoknak a párzási időszak előtt és közben adtak szitagliptint.

Egy a patkányok pre- és posztnatális fejlődésére irányuló vizsgálatban a szitagliptin nem okozott nemkívánatos hatásokat.

A reprodukív toxicitási vizsgálatok a kezeléssel összefüggő magzati borda-rendellenességek (hiányzó, hypoplasiás és lengőbordák) előfordulásának enyhe növekedését mutatták patkányok utódaiban, a

humán expozíciós szint 29-szeresét meghaladó szisztémás expozíciós szintnél. Nyulakban anyai toxicitást figyeltek meg a humán expozíciós szint több mint 29-szeresénél. A magas biztonságossági határértékek miatt e megfigyelések nem utalnak hasonló kockázatra az emberi reprodukció terén. A szitagliptin a laktáló patkányok tejébe jelentős mértékben kiválasztódott (tej/plazma arány: 4:1).

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

mikrokristályos cellulóz (E460)  
vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341)  
kroszkarmellóz-nátrium (E468)  
magnézium-sztearát (E470b)  
nátrium-sztearil-fumarát

#### Filmbevonat:

poli(vinil alkohol)  
makrogol 3350  
talkum (E553b)  
titán-dioxid (E171)  
vörös vas-oxid (E172)  
sárga vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Átlátszatlan buborékcsomagolás (PVC/PE/PVDC és alumínium). 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 filmtablettát tartalmazó csomag és 50 x 1 filmtabletta, adagonként perforált buborékcsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/383/013  
EU/1/07/383/014  
EU/1/07/383/015  
EU/1/07/383/016  
EU/1/07/383/017  
EU/1/07/383/018  
EU/1/07/383/023  
EU/1/07/383/024

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. március 21.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. február 23.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Shotton Lane, Cramlington  
Northumberland NE23 3JU  
Nagy-Britannia

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Januvia 25 mg filmtabletta  
Szitagliptin

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrát tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta  
28 filmtabletta  
30 filmtabletta  
56 filmtabletta  
84 filmtabletta  
90 filmtabletta  
98 filmtabletta  
50 x 1 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/383/001 14 filmtabletta  
EU/1/07/383/002 28 filmtabletta  
EU/1/07/383/019 30 filmtabletta  
EU/1/07/383/003 56 filmtabletta  
EU/1/07/383/004 84 filmtabletta  
EU/1/07/383/020 90 filmtabletta  
EU/1/07/383/005 98 filmtabletta  
EU/1/07/383/006 50 x 1 filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Januvia 25 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Januvia 25 mg tableta  
Szitagliptin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

MSD

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Januvia 50 mg filmtabletta  
Szitagliptin

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrát tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta  
28 filmtabletta  
30 filmtabletta  
56 filmtabletta  
84 filmtabletta  
90 filmtabletta  
98 filmtabletta  
50 x 1 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/383/007 14 filmtabletta  
EU/1/07/383/008 28 filmtabletta  
EU/1/07/383/021 30 filmtabletta  
EU/1/07/383/009 56 filmtabletta  
EU/1/07/383/010 84 filmtabletta  
EU/1/07/383/022 90 filmtabletta  
EU/1/07/383/011 98 filmtabletta  
EU/1/07/383/012 50 x 1 filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Januvia 50 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Januvia 50 mg tableta  
Szitagliptin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

MSD

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Januvia 100 mg filmtabletta  
Szitagliptin

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrát tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta  
28 filmtabletta  
30 filmtabletta  
56 filmtabletta  
84 filmtabletta  
90 filmtabletta  
98 filmtabletta  
50 x 1 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/383/013 14 filmtabletta  
EU/1/07/383/014 28 filmtabletta  
EU/1/07/383/023 30 filmtabletta  
EU/1/07/383/015 56 filmtabletta  
EU/1/07/383/016 84 filmtabletta  
EU/1/07/383/024 90 filmtabletta  
EU/1/07/383/017 98 filmtabletta  
EU/1/07/383/018 50 x 1 filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Januvia 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Januvia 100 mg tableta  
Szitagliptin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

MSD

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a beteg számára

### Januvia 25 mg filmtabletta Szitagliptin

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Januvia és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Januvia szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Januviát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Januviát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Januvia és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Januvia a szitagliptin nevű hatóanyagot tartalmazza, amely a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőtt betegek vércukorszintjének csökkentésére szolgáló, szájon át szedhető gyógyszerek közé, az úgynevezett DPP-4-gátlók (dipeptidil-peptidáz-4-inhibitorok) csoportjába tartozik.

Ez a gyógyszer elősegíti az inzulinszint étkezés utáni emelkedését, és csökkenti a szervezet által termelt cukor mennyiségét.

Kezelőorvosa azért írta fel Önnek ezt a gyógyszert, hogy segítségével csökkentse az Ön vércukorszintjét, mely a 2-es típusú cukorbetegség miatt túl magas. Ezt a gyógyszert lehet önmagában, de bizonyos más olyan vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel (inzulinnal, metforminnal, szulfonilureákkal vagy glitazonokkal) együtt is szedni, amelyeket esetleg Ön diéta és mozgásterápia mellett már régebb óta szed a cukorbetegségére.

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

A 2-es típusú cukorbetegség olyan állapot, ahol a szervezet nem termel elegendő inzulint, és a szervezet által termelt inzulin sem működik olyan jól, ahogyan kellene. A szervezet ezenkívül túl sok cukrot is termelhet. Amikor ez bekövetkezik, a cukor (glükóz) felhalmozódik a vérben. Ez súlyos egészségügyi problémákat okozhat, például szívbetegséget, vesebetegséget, vakságot, illetve amputációt.

#### **2. Tudnivalók a Januvia szedése előtt**

##### **Ne szedje a Januviát**

- ha allergiás a szitagliptinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Januviát szedő betegek esetében hasnyálmirigy-gyulladást (pankreátitist) jelentettek (lásd 4. pont).

Amennyiben a bőr hólyagosodását tapasztalja, az a bullózus pemfigoid nevű betegség jele lehet. Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy hagyja abba a Januvia szedését.

Beszéljen kezelőorvosával, ha Önnek van vagy volt

- hasnyálmirigy-betegsége (pl. hasnyálmirigy-gyulladás)
- epeköve, alkoholfüggősége vagy nagyon magas triglicerid-szintje (a zsír egy fajtája). Ezek a kórállapotok megnövelhetik a hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának esélyét (lásd 4. pont).
- 1-es típusú cukorbetegsége.
- diabéteszes ketoacidózis (a cukorbetegség egyik szövődménye, melyet magas vércukorszint, gyors súlycsökkenés, hányinger vagy hányás jellemez).
- ha Önnek bármilyen veseproblémája van vagy volt a múltban.
- a Januviára adott allergiás reakciója (lásd 4. pont).

Ez a gyógyszer várhatóan nem okoz alacsony vércukorszintet, mivel alacsony vércukorszint esetén nem hat. Amikor azonban ezt a gyógyszert szulfonilurea gyógyszerrel vagy inzulinnal kombinációban alkalmazzák, alacsony vércukorszint (hipoglikémia) léphet fel. Kezelőorvosa ekkor csökkentheti a szulfonilureák csoportjába tartozó gyógyszere vagy az inzulin adagját.

### **Gyermekek és serdülők**

Ezt a gyógyszert 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők nem használhatják. A gyógyszer biztonságossága és hatásossága 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem ismert.

### **Egyéb gyógyszerek és a Januvia**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön digoxint (a szívritmus szabályozására és egyéb szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszert) szed. Lehet, hogy a Januvia szedésekor ellenőrizni kell a vérben levő digoxin szintjét.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ez a gyógyszer terhesség idején nem alkalmazható.

Nem ismert, hogy ez a gyógyszer kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Nem szedheti ezt a gyógyszert, ha szoptat, vagy úgy tervezi, hogy szoptatni fog.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Januviának nincs vagy csak jelentéktelen hatása van a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Figyelembe kell venni azonban, hogy beszámoltak szédülésről és álmodásról, mely befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Ez a gyógyszer a szulfonilureák csoportjába tartozó gyógyszerekkel vagy inzulinnal együtt szedve hipoglikémiát okozhat, mely befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez, illetve a magasban, vagy nem biztos talajon végzett munkához szükséges képességeit.

## **3. Hogyan kell szedni a Januviát?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény szokásos ajánlott adagja

- egy 100 mg-os filmtabletta
- naponta egyszer
- szájon át szedve.

Amennyiben Ön vesebetegségben szenved, kezelőorvosa alacsonyabb adagokat írhat fel Önnek (pl. 25 mg-ot vagy 50 mg-ot).

A Januvia étellel, itallal vagy ezek nélkül is bevehető.

Kezelőorvosa ezt a gyógyszert önmagában, vagy egyéb, vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel együtt írhatja fel Önnek.

A diéta és a mozgás javítják a szervezet vércukor-felhasználását. Fontos, hogy a Januvia szedése mellett betartsa a kezelőorvosa által előírt diétát valamint mozgásprogramot.

#### **Ha az előírtnál több Januviát vett be**

Amennyiben az előírtnál több gyógyszert vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Januviát**

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, pótolja, amint észreveszi. Ha csak a következő esedékes adag bevételekor veszi észre, hagyja ki az elfelejtett adagot, és térjen vissza a szokásos adagoláshoz. Ne vegyen be kétszeres adagot a gyógyszerből!

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Januvia szedését**

Vércukorszintjének folyamatos szabályozása érdekében a Januviát a kezelőorvosa által előírt ideig szedje. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy beszélt volna kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

HAGYJA ABBA a Januvia szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

- Hányingerrel és hányással járó vagy anélküli erős és tartós hasi fájdalom (a gyomortájon), amely kisugározhat a hátába; mivel ezek hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) jelei lehetnek.

Ha Önnél súlyos allergiás reakció lép fel (gyakoriság nem ismert), beleértve a kiütéseket, csalánkiütést, a bőr felhólyagosodását/hámlását, illetve az arc, ajkak, nyelv és a garat feldagadását, amely légzési vagy nyelési nehézséget okozhat, hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal értesítse kezelőorvosát. Kezelőorvosa az allergiás reakció kezelésére szolgáló gyógyszert, illetve cukorbetegsége kezelésére szolgáló más gyógyszert írhat fel Önnek.

Néhány beteg a szitagliptin metformin mellé történő adását követően a következő mellékhatásokról számolt be:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulnak elő): alacsony vércukorszint, hányinger, puffadás, hányás

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulnak elő): hasi fájdalom, hasmenés, székrekedés, álmoság

Néhány beteg különböző típusú gyomorbántalmakat észlelt, amikor a szitagliptin és metformin kombinációját együtt kezdte szedni (gyakori előfordulás).

Néhány beteg a szitagliptin és szulfonilurea valamint metformin kombinációjának szedésekor a következő mellékhatásokat észlelte:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 betegnél fordulnak elő): alacsony vércukorszint

Gyakori: székrekedés

Néhány beteg a szitagliptin és pioglitazon szedése mellett a következő mellékhatásokról számolt be:  
Gyakori: bélgázosság, kezek vagy lábak dagadása

Néhány beteg a szitagliptin és pioglitazon, valamint metformin kombinációjának szedésekor a következő mellékhatásokat tapasztalta:  
Gyakori: kezek vagy lábak dagadása

Néhány beteg, aki a szitagliptint inzulinnal kombinációban (metforminnal vagy anélkül) szedte, a következő mellékhatásokról számolt be:  
Gyakori: influenza  
Nem gyakori: szájszárazság

Néhány beteg, aki a szitagliptint a klinikai vizsgálatokban önmagában, a forgalomba hozatalt követően pedig önmagában és/vagy más, a cukorbetegségre felírt gyógyszerekkel együtt szedte, a következő mellékhatásokról számolt be:

Gyakori: alacsony vércukorszint, fejfájás, felső légúti fertőzés, orrdugulás vagy orrfolyás és torokfájás, csont- és ízületi gyulladás, kar- vagy láb fájdalom

Nem gyakori: szédülés, székrekedés, viszketés

Ritka: csökkent vérlemezkeszám

Gyakoriság nem ismert: veseproblémák (melyek esetenként művesekezést igényelnek), hányás, ízületi fájdalom, izomfájdalom, hátfájás, a kötőszövetet érintő, ún. intersticiális tüdőbetegség, bullózus pemfigoid (a bőr hólyagosodásának egy típusa)

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Januviát tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Januvia?**

- A készítmény hatóanyaga a szitagliptin. Minden filmtabletta (tabletta) 25 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrátot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: A tablettamagban: mikrokristályos cellulóz (E460), vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341), kroszkarmellóz-nátrium (E468), magnézium-sztearát (E470b) és nátrium-sztearil-fumarát. A tabletták filmbevonatának tartalma: poli(vinil alkohol), makrogol 3350, talkum (E553b), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172) és sárga vas-oxid (E172).

## Milyen a Januvia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Kerek, rózsaszínű filmtabletta, egyik oldalán „221” jelöléssel.

Átlátszatlan buboréksomagolás (PVC/PE/PVDC és alumínium). 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 filmtablettát tartalmazó csomag és 50 x 1 filmtabletta, adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

### A gyártók:

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Shotton Lane, Cramlington  
Northumberland NE23 3JU  
Nagy-Britannia

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
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 BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.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 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

### Danmark

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

### Malta

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

### Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

### Nederland

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

**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**

Merck Sharp & 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 & 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: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@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  
msd-medizin@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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Januvia 50 mg filmtabletta Szitagliptin

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Januvia és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Januvia szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Januviát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Januviát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Januvia és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Januvia a szitagliptin nevű hatóanyagot tartalmazza, amely a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőtt betegek vércukorszintjének csökkentésére szolgáló, szájon át szedhető gyógyszerek közé, az úgynevezett DPP-4-gátlók (dipeptidil-peptidáz-4-inhibitorok) csoportjába tartozik.

Ez a gyógyszer elősegíti az inzulinszint étkezés utáni emelkedését, és csökkenti a szervezet által termelt cukor mennyiségét.

Kezelőorvosa azért írta fel Önnek ezt a gyógyszert, hogy segítségével csökkentse az Ön vércukorszintjét, mely a 2-es típusú cukorbetegség miatt túl magas. Ezt a gyógyszert lehet önmagában, de bizonyos más olyan vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel (inzulinnal, metforminnal, szulfonilureákkal vagy glitazonokkal) együtt is szedni, amelyeket esetleg Ön diéta és mozgásterápia mellett már régebb óta szed a cukorbetegségére.

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

A 2-es típusú cukorbetegség olyan állapot, ahol a szervezet nem termel elegendő inzulint, és a szervezet által termelt inzulin sem működik olyan jól, ahogyan kellene. A szervezet ezenkívül túl sok cukrot is termelhet. Amikor ez bekövetkezik, a cukor (glükóz) felhalmozódik a vérben. Ez súlyos egészségügyi problémákat okozhat, például szívbetegséget, vesebetegséget, vakságot, illetve amputációt.

#### **2. Tudnivalók a Januvia szedése előtt**

##### **Ne szedje a Januviát**

- ha allergiás a szitagliptinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Januviát szedő betegek esetében hasnyálmirigy-gyulladást (pankreátitist) jelentettek (lásd 4. pont).

Amennyiben a bőr hólyagosodását tapasztalja, az a bullózus pemfigoid nevű betegség jele lehet. Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy hagyja abba a Januvia szedését.

Beszéljen kezelőorvosával, ha Önnek van vagy volt

- hasnyálmirigy-betegsége (pl. hasnyálmirigy-gyulladás)
- epeköve, alkoholfüggősége vagy nagyon magas triglicerid-szintje (a zsír egy fajtája). Ezek a kórállapotok megnövelhetik a hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának vagy kiújulásának esélyét (lásd 4. pont).
- 1-es típusú cukorbetegsége.
- diabéteszes ketoacidózis (a cukorbetegség egyik szövődménye, melyet magas vércukorszint, gyors súlycsökkenés, hányinger vagy hányás jellemez).
- ha Önnek bármilyen veseproblémája van vagy volt a múltban.
- a Januviára adott allergiás reakciója (lásd 4. pont).

Ez a gyógyszer várhatóan nem okoz alacsony vércukorszintet, mivel alacsony vércukorszint esetén nem hat. Amikor azonban ezt a gyógyszert szulfonilurea gyógyszerrel vagy inzulinnal kombinációban alkalmazzák, alacsony vércukorszint (hipoglikémia) léphet fel. Kezelőorvosa ekkor csökkentheti a szulfonilureák csoportjába tartozó gyógyszere vagy az inzulin adagját.

### **Gyermekek és serdülők**

Ezt a gyógyszert 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők nem használhatják. A gyógyszer biztonságossága és hatásossága 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem ismert.

### **Egyéb gyógyszerek és a Januvia**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön digoxint (a szívritmus szabályozására és egyéb szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszert) szed. Lehet, hogy a Januvia szedésekor ellenőrizni kell a vérben levő digoxin szintjét.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ez a gyógyszer terhesség idején nem alkalmazható.

Nem ismert, hogy ez a gyógyszer kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Nem szedheti ezt a gyógyszert, ha szoptat, vagy úgy tervezi, hogy szoptatni fog.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Januviának nincs vagy csak jelentéktelen hatása van a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Figyelembe kell venni azonban, hogy beszámoltak szédülésről és álmodásról, mely befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Ez a gyógyszer a szulfonilureák csoportjába tartozó gyógyszerekkel vagy inzulinnal együtt szedve hipoglikémiát okozhat, mely befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez, illetve a magasban, vagy nem biztos talajon végzett munkához szükséges képességeit.

## **3. Hogyan kell szedni a Januviát?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény szokásos ajánlott adagja

- egy 100 mg-os filmtabletta
- naponta egyszer
- szájon át szedve.

Amennyiben Ön vesebetegségben szenved, kezelőorvosa alacsonyabb adagokat írhat fel Önnek (pl. 25 mg-ot vagy 50 mg-ot).

A Januvia étellel, itallal vagy ezek nélkül is bevehető.

Kezelőorvosa ezt a gyógyszert önmagában, vagy egyéb, vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel együtt írhatja fel Önnek.

A diéta és a mozgás javítják a szervezet vércukor-felhasználását. Fontos, hogy a Januvia szedése mellett betartsa a kezelőorvosa által előírt diétát valamint mozgásprogramot.

#### **Ha az előírtnál több Januviát vett be**

Amennyiben az előírtnál több gyógyszert vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Januviát**

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, pótolja, amint észreveszi. Ha csak a következő esedékes adag bevételekor veszi észre, hagyja ki az elfelejtett adagot, és térjen vissza a szokásos adagoláshoz. Ne vegyen be kétszeres adagot a gyógyszerből!

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Januvia szedését**

Vércukorszintjének folyamatos szabályozása érdekében a Januviát a kezelőorvosa által előírt ideig szedje. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy beszélt volna kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

HAGYJA ABBA a Januvia szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

- Hányingerrel és hányással járó vagy anélküli erős és tartós hasi fájdalom (a gyomortájon), amely kisugározhat a hátába; mivel ezek hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) jelei lehetnek.

Ha Önnél súlyos allergiás reakció lép fel (gyakoriság nem ismert), beleértve a kiütéseket, csalánkiütést, a bőr felhólyagosodását/hámlását, illetve az arc, ajkak, nyelv és a garat feldagadását, amely légzési vagy nyelési nehézséget okozhat, hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal értesítse kezelőorvosát. Kezelőorvosa az allergiás reakció kezelésére szolgáló gyógyszert, illetve cukorbetegsége kezelésére szolgáló más gyógyszert írhat fel Önnek.

Néhány beteg a szitagliptin metformin mellé történő adását követően a következő mellékhatásokról számolt be:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulnak elő): alacsony vércukorszint, hányinger, puffadás, hányás

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulnak elő): hasi fájdalom, hasmenés, székrekedés, álmoság

Néhány beteg különböző típusú gyomorbántalmakat észlelt, amikor a szitagliptin és metformin kombinációját együtt kezdte szedni (gyakori előfordulás).

Néhány beteg a szitagliptin és szulfonilurea valamint metformin kombinációjának szedésekor a következő mellékhatásokat észlelte:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 betegnél fordulnak elő): alacsony vércukorszint

Gyakori: székrekedés

Néhány beteg a szitagliptin és pioglitazon szedése mellett a következő mellékhatásokról számolt be:  
Gyakori: bélgázosság, kezek vagy lábak dagadása

Néhány beteg a szitagliptin és pioglitazon, valamint metformin kombinációjának szedésekor a következő mellékhatásokat tapasztalta:  
Gyakori: kezek vagy lábak dagadása

Néhány beteg, aki a szitagliptint inzulinnal kombinációban (metforminnal vagy anélkül) szedte, a következő mellékhatásokról számolt be:  
Gyakori: influenza  
Nem gyakori: szájszárazság

Néhány beteg, aki a szitagliptint a klinikai vizsgálatokban önmagában, a forgalomba hozatalt követően pedig önmagában és/vagy más, a cukorbetegségre felírt gyógyszerekkel együtt szedte, a következő mellékhatásokról számolt be:

Gyakori: alacsony vércukorszint, fejfájás, felső légúti fertőzés, orrdugulás vagy orrfolyás és torokfájás, csont- és ízületi gyulladás, kar- vagy láb fájdalom

Nem gyakori: szédülés, székrekedés, viszketés

Ritka: csökkent vérlemezkeszám

Gyakoriság nem ismert: veseproblémák (melyek esetenként művesekezést igényelnek), hányás, ízületi fájdalom, izomfájdalom, hátfájás, a kötőszövetet érintő, ún. intersticiális tüdőbetegség, bullózus pemfigoid (a bőr hólyagosodásának egy típusa)

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Januviát tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborécsomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Januvia?**

- A készítmény hatóanyaga a szitagliptin. Minden filmtabletta (tabletta) 50 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrátot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: A tablettamagban: mikrokristályos cellulóz (E460), vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341), kroszkarmellóz-nátrium (E468), magnézium-sztearát (E470b) és nátrium-sztearil-fumarát. A tabletták filmbevonatának tartalma: poli(vinil alkohol), makrogol 3350, talkum (E553b), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172) és sárga vas-oxid (E172).

## Milyen a Januvia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Kerek, világos bézs-színű filmtabletta, egyik oldalán „112” jelöléssel.

Átlátszatlan buboréksomagolás (PVC/PE/PVDC és alumínium). 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 filmtablettát tartalmazó csomag és 50 x 1 filmtabletta, adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

### A gyártók:

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Shotton Lane, Cramlington  
Northumberland NE23 3JU  
Nagy-Britannia

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
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 BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.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 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

### Danmark

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

### Malta

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

### Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

### Nederland

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

**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**

Merck Sharp & 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 & 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: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@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  
msd-medizin@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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Januvia 100 mg filmtabletta Szitagliptin

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Januvia és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Januvia szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Januviát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Januviát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Januvia és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Januvia a szitagliptin nevű hatóanyagot tartalmazza, amely a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőtt betegek vércukorszintjének csökkentésére szolgáló, szájon át szedhető gyógyszerek közé, az úgynevezett DPP-4-gátlók (dipeptidil-peptidáz-4-inhibitorok) csoportjába tartozik.

Ez a gyógyszer elősegíti az inzulinszint étkezés utáni emelkedését, és csökkenti a szervezet által termelt cukor mennyiségét.

Kezelőorvosa azért írta fel Önnek ezt a gyógyszert, hogy segítségével csökkentse az Ön vércukorszintjét, mely a 2-es típusú cukorbetegség miatt túl magas. Ezt a gyógyszert lehet önmagában, de bizonyos más olyan vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel (inzulinnal, metforminnal, szulfonilureákkal vagy glitazonokkal) együtt is szedni, amelyeket esetleg Ön diéta és mozgásterápia mellett már régebb óta szed a cukorbetegségére.

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

A 2-es típusú cukorbetegség olyan állapot, ahol a szervezet nem termel elegendő inzulint, és a szervezet által termelt inzulin sem működik olyan jól, ahogyan kellene. A szervezet ezenkívül túl sok cukrot is termelhet. Amikor ez bekövetkezik, a cukor (glükóz) felhalmozódik a vérben. Ez súlyos egészségügyi problémákat okozhat, például szívbetegséget, vesebetegséget, vakságot, illetve amputációt.

#### **2. Tudnivalók a Januvia szedése előtt**

##### **Ne szedje a Januviát**

- ha allergiás a szitagliptinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Januviát szedő betegek esetében hasnyálmirigy-gyulladást (pankreátitist) jelentettek (lásd 4. pont).

Amennyiben a bőr hólyagosodását tapasztalja, az a bullózus pemfigoid nevű betegség jele lehet. Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy hagyja abba a Januvia szedését.

Beszéljen kezelőorvosával, ha Önnek van vagy volt

- hasnyálmirigy-betegsége (pl. hasnyálmirigy-gyulladás)
- epeköve, alkoholfüggősége vagy nagyon magas triglicerid-szintje (a zsír egy fajtája). Ezek a kórállapotok megnövelhetik a hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának esélyét (lásd 4. pont).
- 1-es típusú cukorbetegsége.
- diabéteszes ketoacidózis (a cukorbetegség egyik szövődménye, melyet magas vércukorszint, gyors súlycsökkenés, hányinger vagy hányás jellemez).
- ha Önnek bármilyen veseproblémája van vagy volt a múltban.
- a Januviára adott allergiás reakciója (lásd 4. pont).

Ez a gyógyszer várhatóan nem okoz alacsony vércukorszintet, mivel alacsony vércukorszint esetén nem hat. Amikor azonban ezt a gyógyszert szulfonilurea gyógyszerrel vagy inzulinnal kombinációban alkalmazzák, alacsony vércukorszint (hipoglikémia) léphet fel. Kezelőorvosa ekkor csökkentheti a szulfonilureák csoportjába tartozó gyógyszere vagy az inzulin adagját.

### **Gyermekek és serdülők**

Ezt a gyógyszert 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők nem használhatják. A gyógyszer biztonságossága és hatásossága 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem ismert.

### **Egyéb gyógyszerek és a Januvia**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön digoxint (a szívritmus szabályozására és egyéb szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszert) szed. Lehet, hogy a Januvia szedésekor ellenőrizni kell a vérben levő digoxin szintjét.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ez a gyógyszer terhesség idején nem alkalmazható.

Nem ismert, hogy ez a gyógyszer kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Nem szedheti ezt a gyógyszert, ha szoptat, vagy úgy tervezi, hogy szoptatni fog.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Januviának nincs vagy csak jelentéktelen hatása van a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Figyelembe kell venni azonban, hogy beszámoltak szédülésről és álmoságról, mely befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Ez a gyógyszer a szulfonilureák csoportjába tartozó gyógyszerekkel vagy inzulinnal együtt szedve hipoglikémiát okozhat, mely befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez, illetve a magasban, vagy nem biztos talajon végzett munkához szükséges képességeit.

## **3. Hogyan kell szedni a Januviát?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény szokásos ajánlott adagja

- egy 100 mg-os filmtabletta
- naponta egyszer
- szájon át szedve.

Amennyiben Ön vesebetegségben szenved, kezelőorvosa alacsonyabb adagokat írhat fel Önnek (pl. 25 mg-ot vagy 50 mg-ot).

A Januvia étellel, itallal vagy ezek nélkül is bevehető.

Kezelőorvosa ezt a gyógyszert önmagában, vagy egyéb, vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel együtt írhatja fel Önnek.

A diéta és a mozgás javítják a szervezet vércukor-felhasználását. Fontos, hogy a Januvia szedése mellett betartsa a kezelőorvosa által előírt diétát valamint mozgásprogramot.

#### **Ha az előírtnál több Januviát vett be**

Amennyiben az előírtnál több gyógyszert vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Januviát**

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, pótolja, amint észreveszi. Ha csak a következő esedékes adag bevételekor veszi észre, hagyja ki az elfelejtett adagot, és térjen vissza a szokásos adagoláshoz. Ne vegyen be kétszeres adagot a gyógyszerből!

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Januvia szedését**

Vércukorszintjének folyamatos szabályozása érdekében a Januviát a kezelőorvosa által előírt ideig szedje. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy beszélt volna kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

HAGYJA ABBA a Januvia szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

- Hányingerrel és hányással járó vagy anélküli erős és tartós hasi fájdalom (a gyomortájon), amely kisugározhat a hátába; mivel ezek hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) jelei lehetnek.

Ha Önnél súlyos allergiás reakció lép fel (gyakoriság nem ismert), beleértve a kiütéseket, csalánkiütést, a bőr felhólyagosodását/hámlását, illetve az arc, ajkak, nyelv és a garat feldagadását, amely légzési vagy nyelési nehézséget okozhat, hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal értesítse kezelőorvosát. Kezelőorvosa az allergiás reakció kezelésére szolgáló gyógyszert, illetve cukorbetegsége kezelésére szolgáló más gyógyszert írhat fel Önnek.

Néhány beteg a szitagliptin metformin mellé történő adását követően a következő mellékhatásokról számolt be:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulnak elő): alacsony vércukorszint, hányinger, puffadás, hányás

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulnak elő): hasi fájdalom, hasmenés, székrekedés, álmoság

Néhány beteg különböző típusú gyomorbántalmakat észlelt, amikor a szitagliptin és metformin kombinációját együtt kezdte szedni (gyakori előfordulás).

Néhány beteg a szitagliptin és szulfonilurea valamint metformin kombinációjának szedésekor a következő mellékhatásokat észlelte:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 betegnél fordulnak elő): alacsony vércukorszint

Gyakori: székrekedés

Néhány beteg a szitagliptin és pioglitazon szedése mellett a következő mellékhatásokról számolt be:  
Gyakori: bélgázosság, kezek vagy lábak dagadása

Néhány beteg a szitagliptin és pioglitazon, valamint metformin kombinációjának szedésekor a következő mellékhatásokat tapasztalta:  
Gyakori: kezek vagy lábak dagadása

Néhány beteg, aki a szitagliptint inzulinnal kombinációban (metforminnal vagy anélkül) szedte, a következő mellékhatásokról számolt be:  
Gyakori: influenza  
Nem gyakori: szájszárazság

Néhány beteg, aki a szitagliptint a klinikai vizsgálatokban önmagában, a forgalomba hozatalt követően pedig önmagában és/vagy más, a cukorbetegségre felírt gyógyszerekkel együtt szedte, a következő mellékhatásokról számolt be:

Gyakori: alacsony vércukorszint, fejfájás, felső légúti fertőzés, orrdugulás vagy orrfolyás és torokfájás, csont- és ízületi gyulladás, kar- vagy lábfájdalom

Nem gyakori: szédülés, székrekedés, viszketés

Ritka: csökkent vérlemezkeszám

Gyakoriság nem ismert: veseproblémák (melyek esetenként művesekezést igényelnek), hányás, ízületi fájdalom, izomfájdalom, hátfájás, a kötőszövetet érintő, ún. intersticiális tüdőbetegség, bullózus pemfigoid (a bőr hólyagosodásának egy típusa)

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Januviát tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborécsomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Januvia?**

- A készítmény hatóanyaga a szitagliptin. Minden filmtabletta (tabletta) 100 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrátot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: A tablettamagban: mikrokristályos cellulóz (E460), vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341), kroszkarmellóz-nátrium (E468), magnézium-sztearát (E470b) és nátrium-sztearil-fumarát. A tabletták filmbevonatának tartalma: poli(vinil alkohol), makrogol 3350, talkum (E553b), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172) és sárga vas-oxid (E172).

## Milyen a Januvia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Kerek, bézs-színű filmtabletta, egyik oldalán „277” jelöléssel.

Átlátszatlan buboréksomagolás (PVC/PE/PVDC és alumínium). 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 filmtablettát tartalmazó csomag és 50 x 1 filmtabletta, adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

### A gyártók:

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Shotton Lane, Cramlington  
Northumberland NE23 3JU  
Nagy-Britannia

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
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 BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.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 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

### Danmark

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

### Malta

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

### Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

### Nederland

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

**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**

Merck Sharp & 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 & 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: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@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  
msd-medizin@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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.