

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Januvia 25 mg plėvele dengtos tabletės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekvienoje tabletėje yra sitagliptino fosfato monohidrato, atitinkančio 25 mg sitagliptino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Tabletė yra apvali, rausva, dengta plėvele, vienoje jos pusėje yra žyma “221”.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

II tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiems pacientams skiriamas pagerinti glikemijos kontrolę.

Monoterapija:

- pacientams, kuriems vien tik dieta ir fiziniai pratimai glikemijos pakankamai sureguliuoti nepavyksta, o metforminas netinkamas dėl kontraindikacijų ar netoleravimo.

Gydymas dviem geriamaisiais vaistais, kartu su:

- metforminu tuo atveju, jeigu gydant dieta, fiziniai pratimai ir vienu metforminu glikemijos kontroliuoti nepavyksta;
- sulfonilurėjos dariniu tuo atveju, jeigu gydant dieta, fiziniai pratimai ir didžiausia toleruojama vieno sulfonilurėjos darinio doze glikemijos kontroliuoti nepavyksta ir jeigu dėl kontraindikacijų ar netoleravimo negalima skirti metformino;
- peroksisominių proliferatorių aktyvuojamų gama receptorių (PPAR $\gamma$ ) agonistu (t. y., tiazolidinedionu) tuo atveju, jeigu PPAR $\gamma$  agonistas tinka ir jeigu gydant dieta, fiziniai pratimai bei vienu PPAR $\gamma$  agonistu glikemijos kontroliuoti nepavyksta.

Gydymas trimis geriamaisiais vaistais, kartu su:

- sulfonilurėjos dariniu ir metforminu tuo atveju, jeigu gydant dieta, fiziniai pratimai ir kartu šiais dviem vaistiniais preparatais glikemijos kontroliuoti nepavyksta.
- PPAR $\gamma$  agonistu ir metforminu tuo atveju, jeigu PPAR $\gamma$  agonistas tinka ir jeigu gydant dieta, fiziniai pratimai ir kartu šiais dviem vaistiniais preparatais glikemijos kontroliuoti nepavyksta.

Be to, Januvia galima skirti papildomai (kartu su metforminu arba be jo) prie gydymo insulinu, jei dieta, fiziniai pratimai ir pastoviomis insulino dozėmis glikemijos kontroliuoti nepavyksta.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

### Dozavimas

Sitagliptino dozė yra 100 mg vieną kartą per parą. Skiriant kartu su metforminu ir (arba) PPAR $\gamma$  agonistu, metformino ir (arba) PPAR $\gamma$  agonisto dozės nekeičiamos, kartu skiriant Januvia.

Januvia derinant su sulfonilurėjos dariniu arba insulinu, svarstytinas sulfonilurėjos darinio arba insulino dozės mažinimas, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu Januvia dozę pacientas praleidžia, ją jis turi išgerti tuoj pat, kai tik prisimena. Dvigubos dozės tą pačią parą vartoti negalima.

### Ypatingos populiacijos

#### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Svarstant apie sitagliptino ir kito vaistinio preparato nuo cukrinio diabeto paskyrimą pacientui, kurio inkstų veikla yra sutrikusi, turi būti patikrintos jų skyrimo sąlygos.

Pacientams, sergantiems lengvu inkstų sutrikimu (glomerulų filtracijos greitis [GFG] yra nuo  $\geq 60$  ml/min. iki  $< 90$  ml/min.), dozės keisti nereikia.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas (GFG nuo  $\geq 45$  ml/min. iki  $< 60$  ml/min.), dozės keisti nereikia.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas (GFG nuo  $\geq 30$  ml/min. iki  $< 45$  ml/min.), Januvia dozė yra 50 mg vieną kartą per parą.

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas (GFG nuo  $\geq 15$  ml/min. iki  $< 30$  ml/min.) arba galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) (GFG  $< 15$  ml/min.), įskaitant tuos, kuriems reikia taikyti hemodializę ar peritoninę dializę, Januvia dozė yra 25 mg vieną kartą per parą. Galima vartoti nepriklausomai nuo dializės atlikimo laiko.

Kadangi pagal inkstų veiklą dozę reikia koreguoti, rekomenduojama inkstų veiklą įvertinti prieš paskiriant Januvia ir periodiškai gydymo metu.

#### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Pacientams, sergantiems lengvu arba vidutinio sunkumo kepenų sutrikimu, dozės keisti nereikia. Su pacientais, sergančiais sunkiu kepenų sutrikimu, Januvia netirtas, todėl jį skirti reikia atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Vis dėlto nesitikima, kad sunkus kepenų sutrikimas paveiktų sitagliptino farmakokinetiką, nes jis daugiausia yra šalinamas per inkstus.

#### *Senyviems pacientams*

Priklausomai nuo amžiaus dozės keisti nereikia.

#### *Vaikų populiacija*

Sitagliptino saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Januvia galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Bendrieji įspėjimai

I tipo cukrinio diabeto ar diabetinės ketoacidozės Januvia gydyti negalima.

##### Ūminis pankreatitas

DPP-4 inhibitorių vartojimas yra susijęs su ūminio pankreatito išsivystymo rizika. Pacientams reikia pasakyti, kad nuolatinis ir stiprus pilvo skausmas yra būdingas ūminio pankreatito simptomas. Nutraukus sitagliptino vartojimą buvo stebimas pasveikimas nuo pankreatito (taikant palaikomąjį gydymą arba jo netaikant), tačiau yra gauta pranešimų ir apie labai retus nekrotinio ar hemoraginio pankreatito ir (arba) mirties atvejus. Jeigu yra įtariamas pankreatitas, Januvia ir kitų galimai įtartinų vaistinių preparatų vartojimą reikia nutraukti; jeigu pankreatitas yra patvirtinamas, gydymo Januvia atnaujinti negalima. Pankreatitu sirgusius pacientus gydyti reikia atsargiai.

##### Hipoglikemija gydymo kartu su kitais gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais metu

Klinikinių tyrimų metu gydant vien Januvia arba jo ir vaistinių preparatų, kurie, kiek žinoma, nesukelia hipoglikemijos (t. y. metforminu ir (arba) PPAR $\gamma$  agonistu), sitagliptino vartojusiems pacientams hipoglikemijos dažnis buvo panašus kaip ir vartojusiems placebo. Sitagliptino kartu su insulinu arba sulfonilurėjos dariniu vartojusiems pacientams yra stebėta hipoglikemija. Todėl, norint sumažinti hipoglikemijos riziką, svarstyti mažesnės sulfonilurėjos darinio arba insulino dozės vartojimas (žr. 4.2 skyrių).

##### Inkstų sutrikimas

Sitagliptinas yra šalinamas per inkstus. Norint pasiekti sitagliptino koncentraciją plazmoje panašią į tą, kuri susidaro pacientų, kurių inkstų veikla yra normali, organizme, pacientus, kuriems GFG yra < 45 ml/min., arba tuos, kurie serga GSIL ir kuriems reikia taikyti hemodializę ar peritoninę dializę, rekomenduojama gydyti mažesnėmis dozėmis (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Svarstant apie sitagliptino ir kito vaistinio preparato nuo cukrinio diabeto paskyrimą pacientui, kurio inkstų veikla yra sutrikusi, turi būti patikrintos jų skyrimo sąlygos.

##### Padidėjusio jautrumo reakcijos

Vaistui patekus į rinką buvo nustatyta sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų sitagliptino vartojusiems pacientams. Šios reakcijos pasireiškė anafilaksija, angioedema ir eksfoliaciniais odos sutrikimais, įskaitant *Stevens-Johnson* sindromą. Šios reakcijos pasireiškė per pirmus 3 mėnesius nuo gydymo pradžios, o keletą atvejų – po pirmos dozės. Įtarus padidėjusio jautrumo reakciją Januvia vartojimą reikia nutraukti. Būtina įvertinti kitas galimas reiškinio priežastis ir, paskirti alternatyvų cukrinio diabeto gydymą.

##### Buliozinis (pūslinis) pemfigoidas

Poregistracinio stebėjimo metu buvo gauta pranešimų apie pūslinio pemfigoido pasireiškimo atvejus pacientams, kurie vartojo DPP-4 inhibitorių, įskaitant sitagliptiną. Jeigu įtariama, kad pasireiškė pūslinis pemfigoidas, Januvia vartojimą reikia nutraukti.

#### 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

##### Kitų vaistinių preparatų poveikis sitagliptinui

Žemiau pateikti klinikiniai duomenys rodo, kad klinikai reikšmingos sitagliptino sąveikos su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais rizika yra maža.

Tyrimai *in vitro* rodo, kad svarbiausias fermentas, vykdamas ribotą sitagliptino metabolizmą yra CYP3A4, bet dalyvauja ir CYP2C8. Pacientų, kurių inkstų funkcija normali, organizme metabolizmas, įskaitant vykdomą CYP3A4, sitagliptino klirensui turi mažą įtaką. Metabolizmas sitagliptino eliminacijai gali būti reikšmingesnis esant sunkiam inkstų sutrikimui arba galutinės

stadijos inkstų ligai (GSIL). Dėl to įmanoma, kad stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, pvz., ketokonazolas, itraconazolas, ritonaviras, klaritromicinas, gali keisti sitagliptino farmakokinetiką pacientų, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas arba sergančių GSIL, organizme. Stiprių CYP3A4 inhibitorių poveikis esant sunkiam inkstų sutrikimui klinikinių tyrimų metu vertintas nebuvo.

Pernašos tyrimai *in vitro* parodė, kad sitagliptinas yra glikoproteino P ir organinių anijonų transporterio-3 (OAT3) substratas. *In vitro* sitagliptino pernašą, dalyvaujant OAT3, slopino probenecidas, tačiau manoma, kad kliniškai reikšmingos sąveikos rizika yra maža. Vartojimas kartu su OAT3 inhibitoriais *in vivo* netirtas.

*Metforminas*. II tipo cukriniu diabetu sergančių ligonių, kartotinais vartojančių 1 000 mg metformino dozę 2 kartus per parą ir kartu 50 mg sitagliptino, organizme sitagliptino farmakokinetika reikšmingai nekito.

*Ciklosporinas*. Buvo atliktas tyrimas, kurio metu buvo vertinamas stipraus glikoproteino P inhibitoriaus ciklosporino poveikis sitagliptino farmakokinetikai. Išgėrus kartu vieną 100 mg sitagliptino dozę ir vieną 600 mg ciklosporino dozę, sitagliptino plotas po koncentracijos kraujo plazmoje priklausomai nuo laiko (angl. AUC) ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (angl.  $C_{max}$ ) padidėjo atitinkamai apie 29 % ir 68 %. Šie sitagliptino farmakokinetikos pokyčiai nebuvo laikomi klinikai reikšmingais. Sitagliptino klirensas inkstuose reikšmingai nekito, todėl reikšmingos sąveikos su kitais glikoproteino P inhibitoriais neturėtų pasireikšti.

#### Sitagliptino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

*Digoksinas*. Sitagliptinas šiek tiek paveikė digoksino koncentraciją plazmoje. 10 dienų kasdien vartojus po 0,25 mg digoksino kartu su 100 mg sitagliptino, digoksino AUC padidėjo vidutiniškai 11 %,  $C_{max}$  – vidutiniškai 18 %. Digoksino dozės keisti nerekomenduojama. Vis dėlto sitagliptino ir digoksino deriniu gydomus pacientus, kuriems yra digoksino toksinio poveikio rizika, dėl šios sąveikos reikia stebėti.

Tyrimų *in vitro* domenys rodo, kad sitagliptinas CYP450 izofermentų neslopina ir neindukuoja. Klinikinių tyrimų metu sitagliptinas reikšmingai metformino, gliburido, simvastatino, rozigitazono, varfarino ar geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikos reikšmingai nekeitė ir tai rodo, kad *in vivo* jo polinkis į sąveiką su CYP3A4, CYP2C8 ar CYP2C9 substratais bei organinių katijonų pernaša yra mažas. Sitagliptinas gali *in vivo* silpnai slopinti glikoproteiną P.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie sitagliptino vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį didelių dozių poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Kadangi klinikinių duomenų apie vartojimą nėštumo metu nepakanka, nėščioms moterims Januvia skirti negalima.

### Žindymas

Nežinoma, ar sitagliptino išsiskiria su moters pienu. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad sitagliptino išsiskiria su motinos pienu. Žindymo laikotarpiu Januvia vartoti negalima.

### Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais duomenys sitagliptino nepageidaujamo poveikio patinų ir patelių vaisingumui neparodo. Duomenų apie žmones nėra.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Januvia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto vairuojant ar valdant mechanizmus reikia turėti omenyje, kad buvo pastebėtas galvos svaigimas ir mieguistumas.

Be to, pacientus reikia įspėti apie galimą hipoglikemijos pavojų, kylantį Januvia vartojant kartu su sulfonilurėjos dariniu arba kartu su insulinu.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Buvo pastebėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant pankreatitą ir padidėjusio jautrumo reakcijas. Vartojant kartu su sulfonilurėjos dariniu, hipoglikemija buvo pastebėta 4,7 % - 13,8 %, o kartu su insulinu – 9,6 % (žr. 4.4 skyrių).

##### Nepageidajamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidajamos reakcijos yra išvardintos žemiau (1-ojoje lentelėje) pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

#### 1 lentelė. Nepageidajamų reakcijų dažnis placebo kontroliuotų sitagliptino monoterapijos klinikinių tyrimų metu ir vaistiniam preparatui esant rinkoje

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos dažnis
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
trombocitopenija	Reti
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
hipoglikemija <sup>†</sup>	Dažni
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
galvos skausmas	Dažni
svaigulys	Nedažni
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
intersticinė plaučių liga <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
vidurių užkietėjimas	Nedažni
vėmimas <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
ūminis pankreatitas <sup>*,†,‡</sup>	Dažnis nežinomas
mirtinas ar nemirtinas hemoraginis ar nekrotizuojantis pankreatitas <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
niežėjimas <sup>*</sup>	Nedažni
angioneurozinė edema <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
išbėrimas <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
dilgėlinė <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos dažnis
vaskulitas odoje <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
eksfoliacinės odos būklės, tarp jų <i>Stevens-Johnson</i> sindromas <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
pūslinis pemfigoidas <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
artralgija <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
mialgija <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
nugaros skausmas <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
artropatija <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
pažeista inkstų veikla <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
ūminis inkstų veiklos nepakankamumas <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas

\* Nepageidaujamos reakcijos buvo pastebėtos vaistą pateikus į rinką.

† žr. 4.4 skyrių.

‡ žiūrėkite žemiau *TECOS Širdies ir kraujagyslių saugumo tyrimas*.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Be aukščiau aprašytų nepageidaujamų reakcijų į vaistą, mažiausiai 5 % ir daugiau sitagliptinu gydytų pacientų pastebėti nepageidaujami reiškiniai, nepaisant priežastinio ryšio su vaisto vartojimu, buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir nazofaringitas. Papildomi nepageidaujami reiškiniai, nepaisant priežastinio ryšio su vaisto vartojimu, kurie dažniau pasireiškė sitagliptinu gydytiems pacientams (nesiekė 5 %, tačiau pasireiškė daugiau kaip 0,5 % didesniu dažniu sitagliptino grupėje, nei kontrolinėje grupėje), buvo osteoartritas ir galūnių skausmas.

Kai kurios nepageidaujamos reakcijos dažniau buvo stebėtos sitagliptino derinių su kitais vaistinėmis preparatais nuo cukrinio diabeto klinikinių tyrimų metu, nei sitagliptino monoterapijos tyrimų metu. Tai buvo hipoglikemija (labai dažna vartojant su sulfonilkarbamido dariniu ir metforminu), gripas (dažnas vartojant kartu su insulinu (kartu su arba be metformino)), pykinimas ir vėmimas (dažnas vartojant kartu su metforminu), vidurių pūtimas (dažnas vartojant kartu su metforminu arba pioglitazonu), vidurių užkietėjimas (dažnas vartojant kartu su sulfonilkarbamido ir metformino deriniu), periferinė edema (dažna vartojant kartu su pioglitazonu arba pioglitazono ir metformino deriniu), mieguistumas ir viduriavimas (nedažni vartojant kartu su metforminu) bei burnos džiūvimas (nedažni vartojant kartu su insulinu (kartu su arba be metformino)).

#### *TECOS Širdies ir kraujagyslių saugumo tyrimas*

Į Širdies ir kraujagyslių baigčių vartojant sitagliptino vertinimo tyrimo (*TECOS*) (angl. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)*) ketinimo gydyti populiaciją įtraukti 7332 pacientai buvo gydomi sitagliptino 100 mg per parą (arba 50 mg per parą, jeigu pradinis GFG buvo  $\geq 30$  ir  $<50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) doze, o 7339 pacientai vartojo placebo. Abu preparatai buvo paskirti papildomai prie įprastos priežiūros, vykdytos pagal regioninius HbA<sub>1c</sub> ir širdies ir kraujagyslių (ŠK) ligų rizikos veiksnių kontrolės standartus. Bendrasis sunkių nepageidaujamų reiškinų dažnis sitagliptino ir placebo vartojusiems pacientams buvo panašus.

Ketinimo gydyti populiacijoje tarp pacientų, kurie prieš pradėdant tyrimą jau buvo gydomi insulinu ir (arba) sulfonilkarbamido preparatu, sunkios hipoglikemijos dažnis sitagliptinu gydytų pacientų grupėje buvo 2,7 %, o placebo vartojusių - 2,5 %; tarp pacientų, kurie prieš pradėdant tyrimą nevartojo insulino ir (arba) sulfonilkarbamido preparato, sunkios hipoglikemijos dažnis sitagliptinu gydytų pacientų grupėje buvo 1,0 %, o placebo vartojusių - 0,7 %. Patvirtinto pankreatito reiškinų dažnis sitagliptinu gydytų pacientų grupėje buvo 0,3 %, o placebo vartojusių - 0,2 %.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų su sveikais asmenimis metu buvo skiriamos ne didesnės kaip 800 mg vienkartinės sitagliptino dozės. Vieno tyrimo metu 800 mg sitagliptino dozė minimaliai pailgino QT intervalą, tačiau pailgėjimas nelaikomas klinikai reikšmingu. Didesnės kaip 800 mg dozės vartojimo patirties klinikinių tyrimų metu nėra. I fazės kelių dozių tyrimų metu, vartojant ne didesnes kaip 600 mg per parą iki 10 dienų laikotarpiu ir 400 mg per parą iki 28 dienų laikotarpiu sitagliptino dozės, su doze susijusių nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

Perdozavimo atveju reikia taikyti įprastines palaikomąsias priemones, pvz., neabsorbuoto vaistinio preparato šalinimą iš virškinimo trakto, klinikinės būklės stebėjimą (įskaitant elektrokardiogramos užrašymą) ir, jei reikia, palaikomąjį gydymą.

Dialize sitagliptino iš organizmo pašalinama nedaug. Klinikinių tyrimų metu vienos 3 - 4 valandų trukmės hemodializės metu buvo pašalinta maždaug 13,5 % dozės. Jei kliniškai tinka, hemodializę būtų galima prailginti. Ar sitagliptino galima pašalinti pilvaplėvės dialize, nežinoma.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai cukriniam diabetui gydyti, dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitoriai, ATC kodas – A10BH01.

#### Veikimo mechanizmas

Januvia priklauso geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistinių preparatų klasei, kuri vadinama dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitoriais. Glikemijos reguliavimo pagerėjimas vartojant šį vaistinį preparatą galėtų būti susijęs su aktyvių hormonų inkretinų kiekiu padidėjimu. Inkretinų, įskaitant į gliukagoną panašų peptidą-1 (GPP-1) ir nuo gliukozės priklausantį insulinotropinį polipeptidą (GIP), visą dieną išskiria žarnynas, o jų kiekis didėja dėl atsako į maistą. Inkretinai yra endogeninės sistemos, kuri dalyvauja fiziologiniame gliukozės homeostazės reguliavime, dalis. Kai gliukozės koncentracija kraujyje yra normali arba padidėjusi, GPP-1 ir GIP padidina insulino gamybą ir išskirimą iš kasos beta ląstelių, intraląstelinio signaliniu keliu, kuriame dalyvauja ciklinis AMF. II tipo cukrinio diabeto gyvūnų modelių gydymas GPP-1 ar DPP-4 rodo, kad pagerėja beta ląstelių atsakas į gliukozę, stimuliuojama insulino gamyba ir išskyrimas. Esant didesnei insulino koncentracijai, padidėja gliukozės patekimas į audinius. Be to, GPP-1 sumažina gliukagono išsiskyrimą iš kasos alfa-ląstelių. Dėl sumažėjusios gliukagono koncentracijos ir kartu padidėjusio insulino kiekio sumažėja gliukozės gamyba kepenyse, todėl sumažėja ir jos koncentracija kraujyje. Kadangi GPP-1 ir GIP priklauso nuo gliukozės, todėl tuo atveju, kai jos koncentracija maža, GPP-1 sukeliama insulino išsiskyrimo stimuliavimo ir gliukagono sekrecijos slopinimo, nepasireiškia. Kai gliukozės koncentracija tampa didesnė už normalią, sustiprėja tiek GPP-1, tiek GIP sukeliamas insulino išsiskyrimo stimuliavimas. Be to, GPP-1 netrikdo normalaus gliukagono atsako į hipoglikemiją. GPP-1 ir GIP aktyvumą riboja fermentas DPP-4, kuris hormonus inkretinus hidrolizės būdu greitai verčia neaktyviais produktais. Sitagliptinas neleidžia fermentui DPP-4 hidrolizuoti hormonus inkretinus, todėl kraujyje padidėja aktyvių GPP-1 ir GIP formų koncentracijos. Didindamas aktyvių inkretinų kiekį, sitagliptinas didina insulino išskirimą ir mažina gliukagono kiekį priklausomai nuo gliukozės koncentracijos. II tipo diabetu sergantiems pacientams, kuriems yra hiperglikemija, šie insulino ir gliukagono kiekiai lemia hemoglobino A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) bei gliukozės koncentracijos sumažėjimą nevalgius ir po valgio. Nuo gliukozės priklausomas sitagliptino veikimo mechanizmas skiriasi nuo sulfonilurėjos darinių, kurie didina insulino sekreciją, net ir tuo



atveju, kai gliukozės koncentracija yra maža, todėl gali sukelti hipoglikemiją tiek sergantiems II tipo cukriniu diabetu, tiek sveikiems asmenims. Sitagliptinas yra stiprus ir labai selektyvus fermento DPP-4 inhibitorius. Labai į šį fermentą panašių DPP-8 bei DPP-9 fermentų terapinė medikamento koncentracija neslopina.

Dviejų dienų trukmės tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, metu, vartojant vien sitagliptiną padidėjo aktyvaus GPP-1 koncentracija, tuo tarpu, vartojant vien metforminą, vienodu dydžiu padidėjo aktyvaus ir bendrojo GPP-1 koncentracijos. Sitagliptino vartojant kartu su metforminu, nustatytas papildomas poveikis aktyvaus GPP-1 koncentracijai. Sitagliptinas, bet ne metforminas, padidino aktyvaus GIP koncentraciją.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Apskritai sitagliptinas pagerino glikemijos kontrolę ir gydant vien sitagliptinu, ir jo deriniu (žr. 2 lentelę).

Dviejų tyrimų metu buvo vertintas sitagliptino monoterapijos veiksmingumas ir saugumas. Dviejų tyrimų (vienas 18-os, kitas – 24 savaičių trukmės) metu gydant vien kartą per parą vartojama 100 mg sitagliptino doze, palyginti su placebo, reikšmingai pagerėjo HbA<sub>1c</sub> kiekio, gliukozės kiekio kraujo plazmoje nevalgius ir gliukozės kiekio kraujo plazmoje, praėjus 2 valandoms po valgio, rodmenys. Buvo stebimas reikšmingas pakaitinių beta ląstelių funkcijos žymenų, tarp jų ir HOMA-β (*Homeostasis Model Assessment-β*), proinsulino ir insulino santykio bei beta ląstelių reaktyvumo, nustatyto pagal dažnus maisto toleravimo testus, rodmenų pagerėjimas. Sitagliptinu gydytiems pacientams hipoglikemijos dažnis buvo panašus į placebo sukeliama. Abiejų tyrimų metu sitagliptino vartojusių pacientų kūno svoris nepadidėjo, o vartojusių placebo truputį sumažėjo.

Dviejų 24 savaičių trukmės tyrimų metu buvo vertintas papildomo gydymo sitagliptinu (100 mg kartą per parą) veiksmingumas ir saugumas. Vieno tyrimo metu sitagliptinu buvo papildytas gydymas vien metforminu, kito – gydymas vien pioglitazonu. Sitagliptinu ar placebo gydytų pacientų kūno svorio, palyginti su pradiniu, pokyčiai buvo panašūs. Šių klinikinių tyrimų metu sitagliptinu ar placebo gydytiems pacientams hipoglikemijos dažnis buvo panašus.

24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo metu buvo vertintas sitagliptino (100 mg kartą per parą) veiksmingumas ir saugumas tuo atveju, kai juo buvo papildytas gydymas vien glimepiridu arba glimepirido ir metformino deriniu. Gydymą vien glimepiridu ar glimepirido ir metformino deriniu papildžius sitagliptinu, reikšmingai pagerėjo glikemijos parametrai. Sitagliptinu, palyginti su placebo, gydytiems pacientams saikingai padidėjo kūno svoris.

26 savaičių trukmės placebo kontroliuotas klinikinis tyrimas buvo sudarytas siekiant įvertinti vieną kartą per parą vartojamos 100 mg sitagliptino dozės saugumą ir veiksmingumą, papildant juo gydymą pioglitazono ir metformino deriniu. Gydymo pioglitazono ir metformino deriniu papildymas sitagliptinu reikšmingai pagerino glikemijos parametrus. Sitagliptiną ir placebo vartojusių pacientų kūno masės pokytis nuo buvusios prieš pradedant tyrimą buvo panašus. Hipoglikemijos dažnis sitagliptiną ir placebo vartojusiems pacientams taip pat buvo panašus.

24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas buvo sudarytas siekiant įvertinti vieną kartą per parą vartojamos 100 mg sitagliptino dozės saugumą ir veiksmingumą, papildant juo gydymą insulinu (pastovia doze mažiausiai 10 savaičių) su metforminu arba be jo (mažiausiai 1 500 mg). Pacientams, vartojusiems mišrų insuliną, vidutinė paros dozė buvo 70,9 vieneto per parą. Pacientams, vartojusiems ne mišrų insuliną (vidutinės veikimo trukmės arba ilgo veikimo), vidutinė paros dozė buvo 44,3 vieneto per parą. Gydymo papildymas sitagliptinu lėmė reikšmingą glikemijos rodmenų pagerėjimą. Nė vienoje grupėje reikšmingų kūno masės pokyčių, lyginant su buvusiais prieš pradedant tyrimą, nebuvo.

24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo faktorialaus pradinio gydymo tyrimo metu pacientams, du kartus per parą vartojusiems 50 mg sitagliptino dozę kartu su metforminu (po 500 mg arba 1 000 mg 2 kartus per parą), reikšmingai pagerėjo glikemijos parametrai, palyginti su tiriamaisiais,

kuriems buvo taikyta monoterapija bet kuriuo iš minėtų vaistinių preparatų. Sitagliptino ir metformino deriniu gydytų pacientų kūno svorio sumažėjimas buvo panašus, kaip vartojusių vien metformino arba placebo. Tiriamųjų, vartojusių tik sitagliptino kūno svoris nepakito. Visų grupių tiriamiesiems hipoglikemijos dažnis buvo panašus.

**2 lentelė. HbA<sub>1c</sub> kiekio pokyčiai placebo kontroliuojamų monoterapijos ir sudėtinio gydymo tyrimų \* metu**

Tyrimas	Vidutinis pradinis HbA <sub>1c</sub> kiekis (%)	Vidutinis HbA <sub>1c</sub> kiekio (%) pokytis <sup>†</sup> , palyginti su pradiniu	Placebu koreguotas vidutinis HbA <sub>1c</sub> kiekio (%) pokytis <sup>†</sup> (95% PI)
<b>Monoterapijos metu</b>			
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą <sup>§</sup> (N = 193)	8	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,4)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą <sup>  </sup> (N = 229)	8	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1; -0,6)
<b>Sudėtinio gydymo metu</b>			
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą metforminu <sup>  </sup> (N = 453)	8	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,5)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą pioglitazonu <sup>  </sup> (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,5)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą glimepiridu <sup>  </sup> (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,3)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą glimepirido ir metformino deriniu <sup>  </sup> (N = 115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1; -0,7)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą pioglitazono ir metformino deriniu <sup>#</sup> (N = 152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0; -0,5)
Pradinis gydymas (du kartus per parą) <sup>  </sup> : sitagliptinas 50 mg ir metforminas 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8; -1,3)
Pradinis gydymas (du kartus per parą) <sup>  </sup> : sitagliptinas 50 mg ir metforminas 1 000 mg (N = 178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3; -1,8)

Tyrimas	Vidutinis pradinis HbA <sub>1c</sub> kiekis (%)	Vidutinis HbA <sub>1c</sub> kiekio (%) pokytis <sup>†</sup> , palyginti su pradiniu	Placebu koreguotas vidutinis HbA <sub>1c</sub> kiekio (%) pokytis <sup>†</sup> (95% PI)
Sitagliptinas 100 mg vieną kartą per parą, papildant juo tebevykstantį gydymą insulinu (+/- metforminas) <sup>‡</sup> (N = 305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡,¶</sup> (-0,7; -0,4)

\* Visi gydyti pacientai (*intention-to-treat* analizė)

<sup>†</sup> Mažiausių kvadratų vidurkiai koreguoti pagal ankstesnį antihiperглиkeminiį gydymą ir bazinę reikšmę

<sup>‡</sup> p<0,001 palyginti su placebo arba placebo ir sudėtinu gydymu

<sup>§</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) 18-ąją savaitę.

<sup>¶</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) 24-ąją savaitę.

<sup>#</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) 26-ąją savaitę.

<sup>||</sup> Mažiausių kvadratų vidurkiai koreguoti pagal gydymą metforminu pirmojo vizito metu (taip arba ne), pagal gydymą insulinu pirmojo vizito metu (mišrus insulinas, lyginant su nemišriu (vidutinės veikimo trukmės arba ilgo veikimo insulinas) ir bazinę reikšmę. Sąveikos pagal gydymo sluoksnius (metformino ir insulino vartojimas) nebuvo reikšmingos (p > 0,10).

24 savaičių aktyviu palyginamuoju vaistiniu preparatu (metforminu) kontroliuoto tyrimo tikslas buvo įvertinti sitagliptino 100 mg vieną kartą per parą dozės (N = 528) veiksmingumą ir saugumą, palyginus su metforminu (N = 522) pacientams, kuriems dieta ir fiziniai pratimai glikemijos pakankamai sureguliuoti nepavyksta ir kurie negavo antihiperглиkeminio gydymo (mažiausiai 4 mėnesius buvo negydomi). Vidutinė metformino dozė buvo 1 900 mg per parą. HbA<sub>1c</sub> sumažėjimas nuo vidutinio pradinio 7,2 % dydžio buvo -0,43 % vartojant sitagliptiną ir -0,57 % vartojant metforminą (analizė pagal protokolą). Bendras vertintų kaip su vaistiniu preparatu susijusių virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų dažnis sitagliptinu gydytiems pacientams buvo 2,7 %, palyginus su 12,6 % gydytiesiems metforminu. Hipoglikemijos dažnis gydymo grupėse reikšmingai nesiskyrė (sitagliptino 1,3 %, metformino 1,9 %). Kūno masė sumažėjo nuo pradinio dydžio abiejose grupėse (sitagliptino -0,6 kg, metformino -1,9 kg).

Tyrimu, kurio metu buvo lygintas papildomos kartą per parą vartojamos 100 mg sitagliptino dozės arba glipizido (sulfonilurėjos) veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems gydymo vien metforminu metu gliukozės kiekis kraujyje buvo kontroliuojamas nepakankamai, nustatyta, kad sitagliptinas HbA<sub>1c</sub> kiekį sumažino panašiai kaip glipizidas. Vidutinė glipizido paros dozė, kurią vartojo lyginamosios grupės tiriamieji, buvo 10 mg ir apytikriai 40 % pacientų visu tyrimo laikotarpiu reikėjo ≤ 5 mg paros dozės. Tačiau dėl nepakankamo veiksmingumo gydymą sitagliptinu nutraukė daugiau pacientų, negu gydymą glipizidu. Sitagliptino vartojusių pacientų kūno masė, palyginti su bazine, tyrimo metu reikšmingai sumažėjo, glipizido vartojusių pacientų - reikšmingai padidėjo (atitinkamai -1,5 kg ir +1,1 kg). Šio tyrimo metu insulino gamybos ir išskyrimo veiksmingumo žymuo, t. y., proinsulino ir insulino santykis, gydant sitagliptinu pagerėjo, o gydant glipizidu pablogėjo. Sitagliptino vartojusiems pacientams hipoglikemijos dažnis (4,9 %) buvo reikšmingai mažesnis negu vartojusiems glipizido (32 %).

24 savaičių trukmės placebo kontroliuotas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 660 pacientų, buvo skirtas įvertinti insuliną organizme tausojantį sitagliptino (100 mg vieną kartą per parą) veiksmingumą ir saugumą, paskyrus jį terapijos insulinu sustiprinimo laikotarpiu prie gydymo insulinu glarginu kartu su metforminu (mažiausiai 1500 mg) arba be jo. Prieš pradėdant tyrimą vidutinis HbA<sub>1c</sub> buvo 8,74 %, vidutinė insulino dozė – 37 TV per parą. Pacientai buvo išmokyti nusistatyti sau insulino glargino dozę remiantis gliukozės koncentracija nevalgius kraujyje iš įdurto piršto. 24-ąją savaitę sitagliptinu gydytiems pacientams kasdieninės insulino dozės padidėjimas buvo 19 TV per parą, o placebo gydytiems pacientams – 24 TV per parą. HbA<sub>1c</sub> sumažėjimas sitagliptino ir insulino deriniu (kartu su metforminu arba be jo) gydytiems pacientams buvo 1,31 %, palyginus su 0,87 % placebo ir insulino deriniu (kartu su metforminu arba be jo) gydytų pacientų, o skirtumas tarp jų yra -0,45 % (95 % PI: 0,60; 0,29). Hipoglikemijos dažnis sitagliptino ir insulino deriniu (kartu su metforminu arba be jo) gydytiems pacientams buvo 25,2 %, o placebo ir insulino deriniu (kartu su metforminu arba be jo) gydytiems pacientams - 36,8 %. Šį skirtumą iš esmės lėmė placebo grupės pacientų, patyrusių tris ar

daugiau hipoglikemijos epizodų, didesnė procentinė dalis (9,4 %, palyginus su 19,1 %). Sunkios hipoglikemijos dažnis nesiskyrė.

Su pacientais, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų sutrikimas, buvo atliktas klinikinis tyrimas, kurio metu palygintas sitagliptinas (25 mg ar 50 mg vieną kartą per parą dozė) su glipizidu (dozės nuo 2,5 mg iki 20 mg per parą). Šiame tyrime dalyvavusiems 423 pacientams buvo lėtinis inkstų veiklos sutrikimas (apytikriai apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis buvo mažesnis nei 50 ml/min). Nuo buvusio prieš pradedant tyrimą per 54 savaites HbA<sub>1c</sub> gydant sitagliptinu sumažėjo vidutiniškai -0,76 %, o gydant glipizidu -0,64 % (analizė “pagal protokolą”). Sitagliptino 25 mg ar 50 mg vieną kartą per parą dozių veiksmingumo ir saugumo pobūdis šiame tyrime iš esmės buvo panašus į stebėtą kituose monoterapijos tyrimuose, kuriuose dalyvavusių pacientų inkstų veikla buvo normali. Hipoglikemijos dažnis sitagliptino grupėje (6,2 %) buvo reikšmingai mažesnis, nei glipizido grupėje (17,0 %). Be to, kūno masės pokyčio nuo buvusio prieš pradedant tyrimą skirtumas tarp grupių taip pat buvo reikšmingas (sitagliptino grupėje -0,6 kg, o glipizido grupėje +1,2 kg).

Kitas klinikinis tyrimas, kurio metu buvo palyginta sitagliptino 25 mg vieną kartą per parą dozė su glipizido dozėmis nuo 2,5 mg iki 20 mg per parą, buvo atliktas su 129 GSIL sirgusiais ir dializuojamais pacientais. Nuo buvusio prieš pradedant tyrimą per 54 savaites HbA<sub>1c</sub> sumažėjo gydant sitagliptinu vidutiniškai -0,72 %, o gydant glipizidu -0,87 %. Sitagliptino 25 mg vieną kartą per parą dozės veiksmingumo ir saugumo pobūdis šiame tyrime iš esmės buvo panašus į stebėtą kituose monoterapijos tyrimuose, kuriuose dalyvavusių pacientų inkstų veikla buvo normali. Hipoglikemijos dažnis tarp gydymo grupių reikšmingai nesiskyrė (sitagliptino grupėje 6,3 %, glipizido – 10,8 %).

Kitame klinikiniam tyrime, kuriame dalyvavo 91 2-ojo tipo cukriniu diabetu ir lėtinis inkstų sutrikimu (KK < 50 ml/min) sirgęs pacientas, gydymo sitagliptino 25 mg ar 50 mg vieną kartą per parą doze saugumas ir toleravimas įprastai buvo panašus į placebo. Be to, po 12 savaičių vidutinis HbA<sub>1c</sub> (sitagliptino grupėje -0,59 %, o placebo grupėje -0,18 %) ir gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius (sitagliptino grupėje -25,5 mg/dl; placebo grupėje -3.0 mg/dl) sumažėjimas įprastai buvo panašus į stebėtą kituose monoterapijos tyrimuose, kuriuose dalyvavusių pacientų inkstų veikla buvo normali (žr. 5.2 skyrių).

Atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo TECOS ketinimo gydyti populiacijos dydis buvo 14671 pacientas, kurių HbA<sub>1c</sub> buvo nuo  $\geq 6,5$  iki 8,0 %, jie sirgo ŠK liga ir buvo gydomi sitagliptinu (7332) 100 mg per parą (arba 50 mg per parą, jeigu pradinis GFG buvo  $\geq 30$  ir  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) doze arba placebo (7339), kai abu preparatai buvo paskirti papildomai prie įprastos priežiūros, vykdytos pagal regioninius HbA<sub>1c</sub> ir širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių kontrolės standartus. Pacientai, kurių aGFG buvo  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, į šį tyrimą nebuvo įtraukiami. Tiriamojoje populiacijoje buvo įtraukti 2004 75 metų ir vyresni pacientai bei 3324 pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi (aGFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Šio tyrimo metu bendrasis apytikriai apskaičiuotas vidutinis (SN) HbA<sub>1c</sub> skirtumas tarp sitagliptino ir placebo grupių buvo 0,29 % (0,01), 95 % PI (-0,32; -0,27); p < 0,001.

Pagrindinė širdies ir kraujagyslių vertinamoji baigtis buvo sudėtinė, sudaryta iš kardiovaskulinės mirties, nemirtino miokardo infarkto, nemirtino insulto ar hospitalizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos pirmojo pasireiškimio. Papildomos širdies ir kraujagyslių vertinamosios baigtys buvo kardiovaskulinės mirties, nemirtino miokardo infarkto ar nemirtino insulto pirmasis pasireiškimas; pagrindinės vertinamosios baigties atskirų komponentų pirmasis pasireiškimas; mirtingumas dėl bet kokios priežasties; hospitalizacija dėl stazinio širdies nepakankamumo.

2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams po stebėsenos laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 3 metai, sitagliptinas, pridėtas prie įprastos priežiūros, sunkių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinų arba hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo rizikos nepadidino, palyginus su įprasta priežiūra be sitagliptino (3 lentelė).

**3 lentelė. Sudėtinių širdies ir kraujagyslių vertinamųjų baigčių ir svarbiausiųjų papildomų vertinamųjų baigčių dažniai**

	Sitagliptinas 100 mg		Placebas		Rizikos santykis (95 % PI)	p-vertė <sup>†</sup>
	N (%)	Dažnis per 100 paciento metų*	N (%)	Dažnis per 100 paciento metų*		
<b>Ketinio gydymo populiacijos analizė</b>						
<b>Pacientų skaičius</b>	7332		7339			
<b>Pagrindinė sudėtinė vertinamoji baigtis</b> (kardiovaskulinė mirtis, nemirtinas miokardo infarktas, nemirtinas insultas ar hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 – 1,08)	< 0,001
<b>Papildoma sudėtinė vertinamoji baigtis</b> (kardiovaskulinė mirtis, nemirtinas miokardo infarktas ar nemirtinas insultas)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 – 1,10)	< 0,001
<b>Papildomos vertinamosios baigtys</b>						
Kardiovaskulinė mirtis	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 – 1,19)	0,711
Visi miokardo infarktai (mirtini ir nemirtini)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 – 1,11)	0,487
Visi insultai (mirtini ir nemirtini)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 – 1,19)	0,760
Hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 – 1,16)	0,419
Mirtis dėl bet kokios priežasties	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 – 1,14)	0,875
Hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 – 1,20)	0,983

\* Dažnis per 100 paciento metų apskaičiuotas taip:  $100 \times$  (iš viso pacientų, patyrusių 1 ar daugiau reiškinį tinkamų stebėsenos laikotarpiu per visą paciento metų stebėsenos laikotarpį).

<sup>†</sup> Remiantis Cox modeliu, suskirstant pagal regioną. Sudėtinių vertinamųjų baigčių p-vertės atitinka „neprastesnio“ tyrimo, kuriuo siekiama įrodyti, kad rizikos santykis yra mažesnis nei 1,3. Visų kitų vertinamųjų baigčių p-vertės atitinka rizikos santykio skirtumų testą.

<sup>‡</sup> Hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo analizė buvo pakoreguota pagal prieš pradedant tyrimą buvusį širdies nepakankamumą.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įsipareigojimą pateikti Januvia rezultatus tyrimų su viena ar daugiau II tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų populiacijos pogrupių (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Sveikų tiriamųjų išgėrusių vieną 100 mg dozę, organizme sitagliptinas buvo greitai absorbuotas, didžiausia koncentracija plazmoje ( $T_{max}$  mediana) atsirado po 1 – 4 valandų, vidutinis sitagliptino AUC buvo 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ ,  $C_{max}$  – 950 nM. Absolūtus sitagliptino biologinis prieinamumas yra maždaug 87 %. Kadangi labai riebus maistas kartu vartojamo sitagliptino farmakokinetikai įtakos neturėjo, todėl Januvia galima gerti valgant arba nevalgus.

Sitagliptino AUC didėjo proporcingai dozei.  $C_{max}$  ir  $C_{24val}$  proporcingumas dozei nebuvo nustatytas ( $C_{max}$  didėjo daugiau negu proporcingai dozei,  $C_{24val}$  – mažiau negu proporcingai dozei).

### Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną vieną 100 mg sitagliptino dozę, sveikų žmonių organizme vidutinis pasiskirstymo tūris tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, yra maždaug 198 litrai. Sitagliptino kiekis, kuris laikinai prisijungia prie plazmos baltymų yra mažas (38 %).

### Biotransformacija

Sitagliptino metabolizuojama mažai, daugiausia jis pašalinamas su šlapimu nepakitęs. Maždaug 79 % sitagliptino išsiskiria su šlapimu nepakitusio preparato pavidalu.

Išgėrus žymėto [<sup>14</sup>C] sitagliptino dozę, maždaug 16 % radioaktyvumo buvo pašalinta su sitagliptino metabolitais. Buvo aptikti šešių metabolitų pėdsakai ir nesitikima, kad jie prisideda prie sitagliptino DPP-4 slopinamojo aktyvumo plazmoje. Tyrimai *in vitro* parodė, kad svarbiausias fermentas, atsakingas už ribotą sitagliptino metabolizmą yra CYP3A4, dalyvaujant ir CYP2C8.

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad sitagliptinas CYP izofermentų CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 bei 2B6 neslopina, o CYP3A4 ir CYP1A2 neindukuoja.

### Eliminacija

Iš sveikų asmenų, išgėrusių 100 mg žymėto [<sup>14</sup>C] sitagliptino dozę, organizmo maždaug 100 % radioaktyvumo išsiskyrė su išmatomis (13 %) bei šlapimu (87 %) per savaitę. Išgėrus 100 mg sitagliptino dozę, jo galutinės pusinės eliminacijos tariamasis periodas ( $t_{1/2}$ ) buvo 12,4 valandos. Vartojant kartotines dozes, sitagliptino organizme kaupiasi labai nedaug. Medikamento klirensas inkstuose buvo maždaug 350 ml/min.

Sitagliptinas šalinamas daugiausiai pro inkstus aktyvia sekrecija į kanalėlius. Sitagliptinas yra žmogaus organinių anijonų nešiklio-3 (angl. hOAT-3), kuris galbūt dalyvauja ir sitagliptino išsiskyrimo pro inkstus, substratas. Klinikinė hOAT-3 dalyvavimo sitagliptino pernašoje reikšmė nenustatyta. Be to, sitagliptinas yra ir glikoproteino P, irgi galinčio dalyvauti sitagliptino šalinime pro inkstus, substratas. Vis dėlto glikoproteino P inhibitorius ciklosporinas sitagliptino inkstų klirensą nemažina. Sitagliptinas nėra nešiklių OCT2, OAT1 ar PEPT1/2 substratas. *In vitro* gydymui reikšminga sitagliptino koncentracija OAT3 ( $IC_{50} = 160 \mu M$ ) ar glikoproteino P (iki  $250 \mu M$ ) vykdomos pernašos neslopino. Klinikinių tyrimų metu sitagliptinas šiek tiek veikė digoksino koncentraciją plazmoje, taigi, galėtų truputį slopinti glikoproteiną P.

### Ypatingos populiacijos

Sveikų žmonių ar pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, organizme sitagliptino farmakokinetika paprastai buvo panaši.

### Sutrikusi inkstų funkcija

Buvo atliktas vienos dozės atviras klinikinis tyrimas, kurio metu vertinta sumažintos sitagliptino dozės (50 mg) farmakokinetika pacientų, sergančių įvairaus sunkumo lėtiniu inkstų sutrikimu, organizme, palyginti su farmakokinetika sveikų kontrolinės grupės tiriamųjų organizme. Tyrime dalyvavo pacientai, kuriems buvo nustatytas lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, o taip pat pacientai, kuriems buvo GSIL ir kuriems buvo atliekamos hemodializės procedūros. Be to, inkstų funkcijos sutrikimo įtaka sitagliptino farmakokinetikai II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (įskaitant GSIL), buvo įvertinta populiacijų farmakokinetikos analizės metodu.

Lyginant su sveikais kontrolinės grupės tiriamaisiais, pacientams, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (GFG nuo  $\geq 60$  ml/min. iki  $< 90$  ml/min.) arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (GFG nuo  $\geq 45$  ml/min. iki  $< 60$  ml/min.), sitagliptino AUC plazmoje rodiklis buvo padidėjęs atitinkamai maždaug 1,2 karto ir 1,6 karto. Kadangi toks padidėjimo mastas nėra kliniškai reikšmingas, šiems pacientams dozės keisti nereikia.

Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas (GFG nuo  $\geq 30$  ml/min. iki  $< 45$  ml/min.), organizme sitagliptino AUC plazmoje rodiklis buvo padidėjęs maždaug 2 kartus, o pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų sutrikimas (GFG  $< 30$  ml/min.) ar kurie dėl GSIL buvo gydomi hemodialize, – maždaug 4 kartus. Hemodialize sitagliptino buvo pašalinta nedaug (13,5 % per 3-4 valandų hemodializę, kuri buvo pradėta, praėjus 4 val. po dozės pavartojimo). Norint pasiekti sitagliptino koncentraciją plazmoje panašią į tą, kuri susidaro pacientų, kurių inkstų veikla yra normali, organizme, pacientus, kuriems GFG yra  $< 45$  ml/min., rekomenduojama gydyti mažesnėmis dozėmis (žr. 4.2 skyrių).

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas (Child-Pugh rodmuo  $\leq 9$ ), Januvia dozės keisti nereikia. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas (Child-Pugh rodmuo  $> 9$ ), klinikinės gydymo patirties nėra. Vis dėlto nėra tikėtina, kad sunkus kepenų sutrikimas galėtų paveikti sitagliptino farmakokinetiką, nes daugiausiai vaistinio preparato pašalinama pro inkstus.

#### *Senyvi pacientai*

Dėl amžiaus dozės keisti nereikia. Remiantis populiacijų farmakokinetikos duomenų, gautų I ir II fazės tyrimų metu, analize, amžius sitagliptino farmakokinetikai klinikai reikšmingo poveikio nedarė. Pagyvenusių (65 - 80 metų) žmonių kraujo plazmoje sitagliptino koncentracija buvo maždaug 19 % didesnė nei jaunesnių asmenų.

#### *Vaikų populiacija*

Su vaikais klinikinių Januvia tyrimų neatlikta.

#### *Kitų grupių pacientai*

Dėl lyties, rasės ar kūno masės indekso (KMI) dozės keisti nereikia. Remiantis bendra I fazės farmakokinetikos tyrimų duomenų ir populiacijos farmakokinetikos duomenų, gautų I ir II fazės tyrimų metu, analize, minėti veiksniai klinikai reikšmingo poveikio sitagliptino farmakokinetikai neturėjo.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Toksinis poveikis graužikų inkstams ir kepenims pasireiškė tada, kai vaistinio preparato ekspozicija jų organizme buvo 58 kartus didesnė už atsirandančią žmogaus organizme. Poveikio nesukelianti ekspozicija graužikų organizme buvo 19 kartų didesnė už atsirandančią žmogaus organizme. Žiurkėms, kurių organizme medikamento ekspozicija buvo 67 kartus didesnė už atsirandančią žmogaus organizme, buvo priešakinių dantų pokyčių. Remiantis 14 savaičių trukmės tyrimais su žiurkėmis, šio poveikio nesukelianti ekspozicija buvo 58 kartus didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma. Šunims, kurių organizme ekspozicija buvo 23 kartus didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme, atsirado laikinų su gydymu susijusių fizinių simptomų. Kai kurie iš jų rodo toksinį poveikį nervų sistemai, pvz., kvėpavimas prasižiojus, seilėtekis, vėmimas baltomis putomis, ataksija, drebulys, aktyvumo sumažėjimas ir (arba) kuprota laikysena. Be to, histologiniu tyrimu nustatyta labai lengva ar lengva skeleto raumenų degeneracija, kai ekspozicija buvo maždaug 23 kartus didesnė už atsirandančią žmogaus organizme. Šio pokyčio nesukelianti ekspozicija buvo 6 kartus didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme.

Ikiklinikinių tyrimų metu sitagliptino genotoksinio poveikio nepastebėta. Pelėms sitagliptinas kancerogeninio poveikio nesukėlė. Žiurkėms, kurių organizme ekspozicija buvo 58 kartus didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme, dažniau atsirado kepenų adenoma ar karcinoma. Kadangi įrodyta, jog žiurkėms toksinis poveikis kepenims koreliuoja su kepenų naviko atsiradimu, todėl tikėtina, kad šis kepenų naviko padažnėjimas žiurkėms buvo antrinis dėl šios didelės dozės sukeliama lėtinio toksinio poveikio kepenims. Nemanoma, kad pastebėti navikiniai pokyčiai galėtų būti svarbūs gydant žmogų, nes saugumo ribos yra didelės (šių pokyčių nesukelianti ekspozicija yra 19 kartų didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme).

Nepageidaujamo poveikio žiurkių patelių ir patinėlių, sitagliptino vartojusių prieš poravimąsi ir poravimosi metu, vaisingumui nepastebėta.

Tyrimų su žiurkėmis metu nepageidaujamo poveikio vystymuisi prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiu nepastebėta.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų metu vaikingų žiurkių, kurių organizme ekspozicija buvo daugiau kaip 29 kartus didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme, vaisiui šiek tiek dažniau atsirado nuo vaistinio preparato priklausomų šonkaulių sklaidos trūkumų (ne visi šonkauliai, hipoplastiški ar banguoti šonkauliai). Toksinis poveikis vaikingoms triušių patelėms pasireiškė tada, kai jų organizme ekspozicija buvo daugiau kaip 29 kartus didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme. Kadangi saugumo ribos yra plačios, todėl šie duomenys reikšmingos rizikos žmogaus reprodukcinei funkcijai nerodo. Žindymo laikotarpiu į žiurkių pieną patenka daug sitagliptino (koncentracijos piene ir plazmoje santykis yra 4:1).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)  
Bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas (E341)  
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)  
Magnio stearatas (E470b)  
Natrio stearilfumaratas

#### Plėvelė

Polivinilo alkoholis  
Makrogolis 3350  
Talkas (E553b)  
Titano dioksidas (E171)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Nepermatomos lizdinės plokštelės (PVC/PE/PVDC ir aliuminio). Pakuotėje yra 14, 28, 30, 56, 84, 90 ar 98 plėvele dengtos tabletės arba 50 plėvele dengtų tablečių perforuotoje dalomojoje lizdinėje plokštelėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**



Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2007 m. kovo 21 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. vasario 23 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Januvia 50 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra sitagliptino fosfato monohidrato, atitinkančio 50 mg sitagliptino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Tabletė yra apvali, šviesios smėlio spalvos, dengta plėvele, vienoje jos pusėje yra žyma "112".

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

II tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiems pacientams skiriamas pagerinti glikemijos kontrolę.

Monoterapija:

- pacientams, kuriems vien tik dieta ir fiziniais pratimais glikemijos pakankamai sureguliuoti nepavyksta, o metforminas netinkamas dėl kontraindikacijų ar netoleravimo.

Gydymas dviem geriamaisiais vaistais, kartu su:

- metforminu tuo atveju, jeigu gydant dieta, fiziniais pratimais ir vienu metforminu glikemijos kontroliuoti nepavyksta;
- sulfonilurėjos dariniu tuo atveju, jeigu gydant dieta, fiziniais pratimais ir didžiausia toleruojama vieno sulfonilurėjos darinio doze glikemijos kontroliuoti nepavyksta ir jeigu dėl kontraindikacijų ar netoleravimo negalima skirti metformino;
- peroksisominių proliferatorių aktyvuojamų gama receptorių (PPAR $\gamma$ ) agonistu (t. y., tiazolidinedionu) tuo atveju, jeigu PPAR $\gamma$  agonistas tinka ir jeigu gydant dieta, fiziniais pratimais bei vienu PPAR $\gamma$  agonistu glikemijos kontroliuoti nepavyksta.

Gydymas trimis geriamaisiais vaistais, kartu su:

- sulfonilurėjos dariniu ir metforminu tuo atveju, jeigu gydant dieta, fiziniais pratimais ir kartu šiais dviem vaistiniais preparatais glikemijos kontroliuoti nepavyksta.
- PPAR $\gamma$  agonistu ir metforminu tuo atveju, jeigu PPAR $\gamma$  agonistas tinka ir jeigu gydant dieta, fiziniais pratimais ir kartu šiais dviem vaistiniais preparatais glikemijos kontroliuoti nepavyksta.

Be to, Januvia galima skirti papildomai (kartu su metforminu arba be jo) prie gydymo insulinu, jei dieta, fiziniais pratimais ir pastoviomis insulino dozėmis glikemijos kontroliuoti nepavyksta.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

### Dozavimas

Sitagliptino dozė yra 100 mg vieną kartą per parą. Skiriant kartu su metforminu ir (arba) PPAR $\gamma$  agonistu, metformino ir (arba) PPAR $\gamma$  agonisto dozės nekeičiamos, kartu skiriant Januvia .

Januvia derinant su sulfonilurėjos dariniu arba insulinu, svarstytinas sulfonilurėjos darinio arba insulino dozės mažinimas, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu Januvia dozę pacientas praleidžia, ją jis turi išgerti tuoj pat, kai tik prisimena. Dvigubos dozės tą pačią parą vartoti negalima.

### Ypatingos populiacijos

#### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Svarstant apie sitagliptino ir kito vaistinio preparato nuo cukrinio diabeto paskyrimą pacientui, kurio inkstų veikla yra sutrikusi, turi būti patikrintos jų skyrimo sąlygos.

Pacientams, sergantiems lengvu inkstų sutrikimu (glomerulų filtracijos greitis [GFG] yra nuo  $\geq 60$  ml/min. iki  $< 90$  ml/min.), dozės keisti nereikia.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas (GFG nuo  $\geq 45$  ml/min. iki  $< 60$  ml/min.), dozės keisti nereikia.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas (GFG nuo  $\geq 30$  ml/min. iki  $< 45$  ml/min.), Januvia dozė yra 50 mg vieną kartą per parą.

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas (GFG nuo  $\geq 15$  ml/min. iki  $< 30$  ml/min.) arba galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) (GFG  $< 15$  ml/min.), įskaitant tuos, kuriems reikia taikyti hemodializę ar peritoninę dializę, Januvia dozė yra 25 mg vieną kartą per parą. Galima vartoti nepriklausomai nuo dializės atlikimo laiko.

Kadangi pagal inkstų veiklą dozę reikia koreguoti, rekomenduojama inkstų veiklą įvertinti prieš paskiriant Januvia ir periodiškai gydymo metu.

#### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Pacientams, sergantiems lengvu arba vidutinio sunkumo kepenų sutrikimu, dozės keisti nereikia. Su pacientais, sergančiais sunkiu kepenų sutrikimu, Januvia netirtas, todėl jį skirti reikia atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Vis dėlto nesitikima, kad sunkus kepenų sutrikimas paveiktų sitagliptino farmakokinetiką, nes jis daugiausia yra šalinamas per inkstus.

#### *Senyviems pacientams*

Priklausomai nuo amžiaus dozės keisti nereikia.

#### *Vaikų populiacija*

Sitagliptino saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Januvia galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Bendrieji įspėjimai

I tipo cukrinio diabeto ar diabetinės ketoacidozės Januvia gydyti negalima.

##### Ūminis pankreatitas

DPP-4 inhibitorių vartojimas yra susijęs su ūminio pankreatito išsivystymo rizika. Pacientams reikia pasakyti, kad nuolatinis ir stiprus pilvo skausmas yra būdingas ūminio pankreatito simptomas. Nutraukus sitagliptino vartojimą buvo stebimas pasveikimas nuo pankreatito (taikant palaikomąjį gydymą arba jo netaikant), tačiau yra gauta pranešimų ir apie labai retus nekrotinio ar hemoraginio pankreatito ir (arba) mirties atvejus. Jeigu yra įtariamas pankreatitas, Januvia ir kitų galimai įtartinų vaistinių preparatų vartojimą reikia nutraukti; jeigu pankreatitas yra patvirtinamas, gydymo Januvia atnaujinti negalima. Pankreatitu sirgusius pacientus gydyti reikia atsargiai.

##### Hipoglikemija gydymo kartu su kitais gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais metu

Klinikinių tyrimų metu gydant vien Januvia arba jo ir vaistinių preparatų, kurie, kiek žinoma, nesukelia hipoglikemijos (t. y. metforminu ir (arba) PPAR $\gamma$  agonistu), sitagliptino vartojusiems pacientams hipoglikemijos dažnis buvo panašus kaip ir vartojusiems placebo. Sitagliptino kartu su insulinu arba sulfonilurėjos dariniu vartojusiems pacientams yra stebėta hipoglikemija. Todėl, norint sumažinti hipoglikemijos riziką, svarstyti mažesnės sulfonilurėjos darinio arba insulino dozės vartojimas (žr. 4.2 skyrių).

##### Inkstų sutrikimas

Sitagliptinas yra šalinamas per inkstus. Norint pasiekti sitagliptino koncentraciją plazmoje panašią į tą, kuri susidaro pacientų, kurių inkstų veikla yra normali, organizme, pacientus, kuriems GFG yra < 45 ml/min., arba tuos, kurie serga GSIL ir kuriems reikia taikyti hemodializę ar peritoninę dializę, rekomenduojama gydyti mažesnėmis dozėmis (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Svarstant apie sitagliptino ir kito vaistinio preparato nuo cukrinio diabeto paskyrimą pacientui, kurio inkstų veikla yra sutrikusi, turi būti patikrintos jų skyrimo sąlygos.

##### Padidėjusio jautrumo reakcijos

Vaistui patekus į rinką buvo nustatyta sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų sitagliptino vartojusiems pacientams. Šios reakcijos pasireiškė anafilaksija, angioedema ir eksfoliaciniais odos sutrikimais, įskaitant *Stevens-Johnson* sindromą. Šios reakcijos pasireiškė per pirmus 3 mėnesius nuo gydymo pradžios, o keletą atvejų – po pirmos dozės. Įtarus padidėjusio jautrumo reakciją Januvia vartojimą reikia nutraukti. Būtina įvertinti kitas galimas reiškinio priežastis ir paskirti alternatyvų cukrinio diabeto gydymą.

##### Buliozinis (pūslinis) pemfigoidas

Poregistracinio stebėjimo metu buvo gauta pranešimų apie pūslinio pemfigoido pasireiškimo atvejus pacientams, kurie vartojo DPP-4 inhibitorių, įskaitant sitagliptiną. Jeigu įtariama, kad pasireiškė pūslinis pemfigoidas, Januvia vartojimą reikia nutraukti.

#### 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

##### Kitų vaistinių preparatų poveikis sitagliptinui

Žemiau pateikti klinikiniai duomenys rodo, kad klinikai reikšmingos sitagliptino sąveikos su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais rizika yra maža.

Tyrimai *in vitro* rodo, kad svarbiausias fermentas, vykdamas ribotą sitagliptino metabolizmą yra CYP3A4, bet dalyvauja ir CYP2C8. Pacientų, kurių inkstų funkcija normali, organizme metabolizmas, įskaitant vykdomą CYP3A4, sitagliptino klirensui turi mažą įtaką. Metabolizmas sitagliptino eliminacijai gali būti reikšmingesnis esant sunkiam inkstų sutrikimui arba galutinės

stadijos inkstų ligai (GSIL). Dėl to įmanoma, kad stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, pvz., ketokonazolas, itraconazolas, ritonaviras, klaritromicinas, gali keisti sitagliptino farmakokinetiką pacientų, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas arba sergančių GSIL, organizme. Stiprių CYP3A4 inhibitorių poveikis esant sunkiam inkstų sutrikimui klinikinių tyrimų metu vertintas nebuvo.

Pernašos tyrimai *in vitro* parodė, kad sitagliptinas yra glikoproteino P ir organinių anijonų transporterio-3 (OAT3) substratas. *In vitro* sitagliptino pernašą, dalyvaujant OAT3, slopino probenecidas, tačiau manoma, kad kliniškai reikšmingos sąveikos rizika yra maža. Vartojimas kartu su OAT3 inhibitoriais *in vivo* netirtas.

*Metforminas*. II tipo cukriniu diabetu sergančių ligonių, kartotinais vartojančių 1 000 mg metformino dozę 2 kartus per parą ir kartu 50 mg sitagliptino, organizme sitagliptino farmakokinetika reikšmingai nekito.

*Ciklosporinas*. Buvo atliktas tyrimas, kurio metu buvo vertinamas stipraus glikoproteino P inhibitoriaus ciklosporino poveikis sitagliptino farmakokinetikai. Išgėrus kartu vieną 100 mg sitagliptino dozę ir vieną 600 mg ciklosporino dozę, sitagliptino plotas po koncentracijos kraujo plazmoje priklausomai nuo laiko (angl. AUC) ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (angl.  $C_{max}$ ) padidėjo atitinkamai apie 29 % ir 68 %. Šie sitagliptino farmakokinetikos pokyčiai nebuvo laikomi klinikai reikšmingais. Sitagliptino klirensas inkstuose reikšmingai nekito, todėl reikšmingos sąveikos su kitais glikoproteino P inhibitoriais neturėtų pasireikšti.

#### Sitagliptino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

*Digoksinas*. Sitagliptinas šiek tiek paveikė digoksino koncentraciją plazmoje. 10 dienų kasdien vartojus po 0,25 mg digoksino kartu su 100 mg sitagliptino, digoksino AUC padidėjo vidutiniškai 11 %,  $C_{max}$  – vidutiniškai 18 %. Digoksino dozės keisti nerekomenduojama. Vis dėlto sitagliptino ir digoksino deriniu gydomus pacientus, kuriems yra digoksino toksinio poveikio rizika, dėl šios sąveikos reikia stebėti.

Tyrimų *in vitro* domenys rodo, kad sitagliptinas CYP450 izofermentų neslopina ir neindukuoja. Klinikinių tyrimų metu sitagliptinas reikšmingai metformino, gliburido, simvastatino, rozigitazono, varfarino ar geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikos reikšmingai nekeitė ir tai rodo, kad *in vivo* jo polinkis į sąveiką su CYP3A4, CYP2C8 ar CYP2C9 substratais bei organinių katijonų pernaša yra mažas. Sitagliptinas gali *in vivo* silpnai slopinti glikoproteiną P.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie sitagliptino vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį didelių dozių poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Kadangi klinikinių duomenų apie vartojimą nėštumo metu nepakanka, nėščioms moterims Januvia skirti negalima.

### Žindymas

Nežinoma, ar sitagliptino išsiskiria su moters pienu. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad sitagliptino išsiskiria su motinos pienu. Žindymo laikotarpiu Januvia vartoti negalima.

### Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais duomenys sitagliptino nepageidaujamo poveikio patinų ir patelių vaisingumui neparodo. Duomenų apie žmones nėra.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Januvia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto vairuojant ar valdant mechanizmus reikia turėti omenyje, kad buvo pastebėtas galvos svaigimas ir mieguistumas.

Be to, pacientus reikia įspėti apie galimą hipoglikemijos pavojų, kylantį Januvia vartojant kartu su sulfonilurėjos dariniu arba kartu su insulinu.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Buvo pastebėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant pankreatitą ir padidėjusio jautrumo reakcijas. Vartojant kartu su sulfonilurėjos dariniu, hipoglikemija buvo pastebėta 4,7 % - 13,8 %, o kartu su insulinu – 9,6 % (žr. 4.4 skyrių).

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardintos žemiau (1-ojoje lentelėje) pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

#### 1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis placebo kontroliuotų sitagliptino monoterapijos klinikinių tyrimų metu ir vaistiniam preparatui esant rinkoje

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos dažnis
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
trombocitopenija	Reti
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
hipoglikemija <sup>†</sup>	Dažni
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
galvos skausmas	Dažni
svaigulys	Nedažni
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
intersticinė plaučių liga <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
vidurių užkietėjimas	Nedažni
vėmimas <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
ūminis pankreatitas <sup>*,†,‡</sup>	Dažnis nežinomas
mirtinas ar nemirtinas hemoraginis ar nekrotizuojantis pankreatitas <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
niežėjimas <sup>*</sup>	Nedažni
angioneurozinė edema <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
išbėrimas <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
dilgėlinė <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos dažnis
vaskulitas odoje <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
eksfoliacinės odos būklės, tarp jų <i>Stevens-Johnson</i> sindromas <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
pūslinis pemfigoidas <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
artralgija <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
mialgija <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
nugaros skausmas <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
artropatija <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
pažeista inkstų veikla <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
ūminis inkstų veiklos nepakankamumas <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas

\* Nepageidaujamos reakcijos buvo pastebėtos vaistą pateikus į rinką.

† žr. 4.4 skyrių.

‡ žiūrėkite žemiau *TECOS Širdies ir kraujagyslių saugumo tyrimas*.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Be aukščiau aprašytų nepageidaujamų reakcijų į vaistą, mažiausiai 5 % ir daugiau sitagliptinu gydytų pacientų pastebėti nepageidaujami reiškiniai, nepaisant priežastinio ryšio su vaisto vartojimu, buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir nazofaringitas. Papildomi nepageidaujami reiškiniai, nepaisant priežastinio ryšio su vaisto vartojimu, kurie dažniau pasireiškė sitagliptinu gydytiems pacientams (nesiekė 5 %, tačiau pasireiškė daugiau kaip 0,5 % didesniu dažniu sitagliptino grupėje, nei kontrolinėje grupėje), buvo osteoartritas ir galūnių skausmas.

Kai kurios nepageidaujamos reakcijos dažniau buvo stebėtos sitagliptino derinių su kitais vaistiniais preparatais nuo cukrinio diabeto klinikinių tyrimų metu, nei sitagliptino monoterapijos tyrimų metu. Tai buvo hipoglikemija (labai dažna vartojant su sulfonilkarbamido dariniu ir metforminu), gripas (dažnas vartojant kartu su insulinu (kartu su arba be metformino)), pykinimas ir vėmimas (dažnas vartojant kartu su metforminu), vidurių pūtimas (dažnas vartojant kartu su metforminu arba pioglitazonu), vidurių užkietėjimas (dažnas vartojant kartu su sulfonilkarbamido ir metformino deriniu), periferinė edema (dažna vartojant kartu su pioglitazonu arba pioglitazono ir metformino deriniu), mieguistumas ir viduriavimas (nedažni vartojant kartu su metforminu) bei burnos džiūvimas (nedažni vartojant kartu su insulinu (kartu su arba be metformino)).

#### *TECOS Širdies ir kraujagyslių saugumo tyrimas*

Į Širdies ir kraujagyslių baigčių vartojant sitagliptino vertinimo tyrimo (*TECOS*) (angl. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)*) ketinimo gydyti populiaciją įtraukti 7332 pacientai buvo gydomi sitagliptino 100 mg per parą (arba 50 mg per parą, jeigu pradinis GFG buvo  $\geq 30$  ir  $<50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) doze, o 7339 pacientai vartojo placebo. Abu preparatai buvo paskirti papildomai prie įprastos priežiūros, vykdytos pagal regioninius HbA<sub>1c</sub> ir širdies ir kraujagyslių (ŠK) ligų rizikos veiksnių kontrolės standartus. Bendrasis sunkių nepageidaujamų reiškinų dažnis sitagliptino ir placebo vartojusiems pacientams buvo panašus.

Ketinimo gydyti populiacijoje tarp pacientų, kurie prieš pradedant tyrimą jau buvo gydomi insulinu ir (arba) sulfonilkarbamido preparatu, sunkios hipoglikemijos dažnis sitagliptinu gydytų pacientų grupėje buvo 2,7 %, o placebo vartojusių - 2,5 %; tarp pacientų, kurie prieš pradedant tyrimą neįvartojo insulino ir (arba) sulfonilkarbamido preparato, sunkios hipoglikemijos dažnis sitagliptinu gydytų pacientų grupėje buvo 1,0 %, o placebo vartojusių - 0,7 %. Patvirtinto pankreatito reiškinų dažnis sitagliptinu gydytų pacientų grupėje buvo 0,3 %, o placebo vartojusių - 0,2 %.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Kontroliuotų klinikinių tyrimų su sveikais asmenimis metu buvo skiriamos ne didesnės kaip 800 mg vienkartinės sitagliptino dozės. Vieno tyrimo metu 800 mg sitagliptino dozė minimaliai pailgino QT intervalą, tačiau pailgėjimas nelaikomas klinikai reikšmingu. Didesnės kaip 800 mg dozės vartojimo patirties klinikinių tyrimų metu nėra. I fazės kelių dozių tyrimų metu, vartojant ne didesnes kaip 600 mg per parą iki 10 dienų laikotarpiu ir 400 mg per parą iki 28 dienų laikotarpiu sitagliptino dozes, su doze susijusių nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

Perdozavimo atveju reikia taikyti įprastines palaikomąsias priemones, pvz., neabsorbuoto vaistinio preparato šalinimą iš virškinimo trakto, klinikinės būklės stebėjimą (įskaitant elektrokardiogramos užrašymą) ir, jei reikia, palaikomąjį gydymą.

Dialize sitagliptino iš organizmo pašalinama nedaug. Klinikinių tyrimų metu vienos 3 - 4 valandų trukmės hemodializės metu buvo pašalinta maždaug 13,5 % dozės. Jei kliniškai tinka, hemodializę būtų galima prailginti. Ar sitagliptino galima pašalinti pilvaplovės dialize, nežinoma.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – vaistai cukriniam diabetui gydyti, dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitoriai, ATC kodas – A10BH01.

#### Veikimo mechanizmas

Januvia priklauso geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistinių preparatų klasei, kuri vadinama dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitoriais. Glikemijos reguliavimo pagerėjimas vartojant šį vaistinį preparatą galėtų būti susijęs su aktyvių hormonų inkretinų kiekio padidėjimu. Inkretinų, įskaitant į gliukagoną panašų peptidą-1 (GPP-1) ir nuo gliukozės priklausantį insulinotropinį polipeptidą (GIP), visą dieną išskiria žarnynas, o jų kiekis didėja dėl atsako į maistą. Inkretinai yra endogeninės sistemos, kuri dalyvauja fiziologiniame gliukozės homeostazės reguliavime, dalis. Kai gliukozės koncentracija kraujyje yra normali arba padidėjusi, GPP-1 ir GIP padidina insulino gamybą ir išskyrimą iš kasos beta ląstelių, intraląstelinio signaliniu keliu, kuriame dalyvauja ciklinis AMF. II tipo cukrinio diabeto gyvūnų modelių gydymas GPP-1 ar DPP-4 rodo, kad pagerėja beta ląstelių atsakas į gliukozę, stimuliuojama insulino gamyba ir išskyrimas. Esant didesnei insulino koncentracijai, padidėja gliukozės patekimas į audinius. Be to, GPP-1 sumažina gliukagono išsiskyrimą iš kasos alfa-ląstelių. Dėl sumažėjusios gliukagono koncentracijos ir kartu padidėjusio insulino kiekio sumažėja gliukozės gamyba kepenyse, todėl sumažėja ir jos koncentracija kraujyje. Kadangi GPP-1 ir GIP priklauso nuo gliukozės, todėl tuo atveju, kai jos koncentracija maža, GPP-1 sukeliama insulino išsiskyrimo stimuliavimo ir gliukagono sekrecijos slopinimo, nepasireiškia. Kai gliukozės koncentracija tampa didesnė už normalią, sustiprėja tiek GPP-1, tiek GIP sukeliama insulino išsiskyrimo stimuliavimas. Be to, GPP-1 netrikdo normalaus gliukagono atsako į hipoglikemiją. GPP-1 ir GIP aktyvumą riboja fermentas DPP-4, kuris hormonus inkretinus hidrolizės būdu greitai verčia neaktyviais produktais. Sitagliptinas neleidžia fermentui DPP-4 hidrolizuoti hormonus inkretinus, todėl kraujo plazmoje padidėja aktyvių GPP-1 ir GIP formų koncentracijos. Didindamas aktyvių inkretinų kiekį, sitagliptinas didina insulino išskyrimą ir mažina gliukagono kiekį priklausomai nuo gliukozės koncentracijos. II tipo diabetu sergantiems pacientams, kuriems yra hiperglikemija, šie insulino ir gliukagono kiekių pokyčiai lemia hemoglobino A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) bei gliukozės koncentracijos sumažėjimą nevalgius ir po valgio. Nuo gliukozės priklausomas sitagliptino



veikimo mechanizmas skiriasi nuo sulfonilurėjos darinių, kurie didina insulino sekreciją, net ir tuo atveju, kai gliukozės koncentracija yra maža, todėl gali sukelti hipoglikemiją tiek sergantiems II tipo cukriniu diabetu, tiek sveikiems asmenims. Sitagliptinas yra stiprus ir labai selektyvus fermento DPP-4 inhibitorius. Labai į šį fermentą panašių DPP-8 bei DPP-9 fermentų terapinė medikamento koncentracija neslopina.

Dviejų dienų trukmės tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, metu, vartojant vien sitagliptiną padidėjo aktyvaus GPP-1 koncentracija, tuo tarpu, vartojant vien metforminą, vienodu dydžiu padidėjo aktyvaus ir bendrojo GPP-1 koncentracijos. Sitagliptino vartojant kartu su metforminu, nustatytas papildomas poveikis aktyvaus GPP-1 koncentracijai. Sitagliptinas, bet ne metforminas, padidino aktyvaus GIP koncentraciją.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Apskritai sitagliptinas pagerino glikemijos kontrolę ir gydant vien sitagliptinu, ir jo deriniu (žr. 2 lentelę).

Dviejų tyrimų metu buvo vertintas sitagliptino monoterapijos veiksmingumas ir saugumas. Dviejų tyrimų (vienas 18-os, kitas – 24 savaičių trukmės) metu gydant vien kartą per parą vartojama 100 mg sitagliptino doze, palyginti su placebo, reikšmingai pagerėjo HbA<sub>1c</sub> kiekio, gliukozės kiekio kraujyje plazmoje nevalgius ir gliukozės kiekio kraujyje plazmoje, praėjus 2 valandoms po valgio, rodmenys. Buvo stebimas reikšmingas pakaitinių beta ląstelių funkcijos žymenų, tarp jų ir HOMA-β (*Homeostasis Model Assessment-β*), proinsulino ir insulino santykio bei beta ląstelių reaktyvumo, nustatyto pagal dažnus maisto toleravimo testus, rodmenų pagerėjimas. Sitagliptinu gydytiems pacientams hipoglikemijos dažnis buvo panašus į placebo sukeliama. Abiejų tyrimų metu sitagliptino vartojusių pacientų kūno svoris nepadidėjo, o vartojusių placebo truputį sumažėjo.

Dviejų 24 savaičių trukmės tyrimų metu buvo vertintas papildomo gydymo sitagliptinu (100 mg kartą per parą) veiksmingumas ir saugumas. Vieno tyrimo metu sitagliptinu buvo papildytas gydymas vien metforminu, kito – gydymas vien pioglitazonu. Sitagliptinu ar placebo gydytų pacientų kūno svorio, palyginti su pradiniu, pokyčiai buvo panašūs. Šių klinikinių tyrimų metu sitagliptinu ar placebo gydytiems pacientams hipoglikemijos dažnis buvo panašus.

24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo metu buvo vertintas sitagliptino (100 mg kartą per parą) veiksmingumas ir saugumas tuo atveju, kai juo buvo papildytas gydymas vien glimepiridu arba glimepirido ir metformino deriniu. Gydymą vien glimepiridu ar glimepirido ir metformino deriniu papildžius sitagliptinu, reikšmingai pagerėjo glikemijos parametrai. Sitagliptinu, palyginti su placebo, gydytiems pacientams saikingai padidėjo kūno svoris.

26 savaičių trukmės placebo kontroliuotas klinikinis tyrimas buvo sudarytas siekiant įvertinti vieną kartą per parą vartojamos 100 mg sitagliptino dozės saugumą ir veiksmingumą, papildant juo gydymą pioglitazono ir metformino deriniu. Gydymo pioglitazono ir metformino deriniu papildymas sitagliptinu reikšmingai pagerino glikemijos parametrus. Sitagliptiną ir placebo vartojusių pacientų kūno masės pokytis nuo buvusios prieš pradedant tyrimą buvo panašus. Hipoglikemijos dažnis sitagliptiną ir placebo vartojusiems pacientams taip pat buvo panašus.

24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas buvo sudarytas siekiant įvertinti vieną kartą per parą vartojamos 100 mg sitagliptino dozės saugumą ir veiksmingumą, papildant juo gydymą insulinu (pastovia doze mažiausiai 10 savaičių) su metforminu arba be jo (mažiausiai 1 500 mg). Pacientams, vartojusiems mišrų insuliną, vidutinė paros dozė buvo 70,9 vieneto per parą. Pacientams, vartojusiems ne mišrų insuliną (vidutinės veikimo trukmės arba ilgo veikimo), vidutinė paros dozė buvo 44,3 vieneto per parą. Gydymo papildymas sitagliptinu lėmė reikšmingą glikemijos rodmenų pagerėjimą. Nė vienoje grupėje reikšmingų kūno masės pokyčių, lyginant su buvusiais prieš pradedant tyrimą, nebuvo.

24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo faktorialaus pradinio gydymo tyrimo metu pacientams, du kartus per parą vartojusiems 50 mg sitagliptino dozę kartu su metforminu (po 500 mg arba

1 000 mg 2 kartus per parą), reikšmingai pagerėjo glikemijos parametrai, palyginti su tiriamaisiais, kuriems buvo taikyta monoterapija bet kuriuo iš minėtų vaistinių preparatų. Sitagliptino ir metformino deriniu gydytų pacientų kūno svorio sumažėjimas buvo panašus, kaip vartojusių vien metformino arba placebo. Tiriamųjų, vartojusių tik sitagliptino kūno svoris nepakito. Visų grupių tiriamiesiems hipoglikemijos dažnis buvo panašus.

**2 lentelė. HbA<sub>1c</sub> kiekio pokyčiai placebo kontroliuojamų monoterapijos ir sudėtinio gydymo tyrimų\* metu**

Tyrimas	Vidutinis pradinis HbA <sub>1c</sub> kiekis (%)	Vidutinis HbA <sub>1c</sub> kiekio (%) pokytis <sup>†</sup> , palyginti su pradiniu	Placebu koreguotas vidutinis HbA <sub>1c</sub> kiekio (%) pokytis <sup>†</sup> (95% PI)
<b>Monoterapijos metu</b>			
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą <sup>§</sup> (N = 193)	8	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,4)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą <sup>  </sup> (N = 229)	8	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1; -0,6)
<b>Sudėtinio gydymo metu</b>			
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą metforminu <sup>  </sup> (N = 453)	8	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,5)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą pioglitazonu <sup>  </sup> (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,5)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą glimepiridu <sup>  </sup> (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,3)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą glimepirido ir metformino deriniu <sup>  </sup> (N = 115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1; -0,7)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą pioglitazono ir metformino deriniu <sup>#</sup> (N = 152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0; -0,5)
Pradinis gydymas (du kartus per parą) <sup>  </sup> : sitagliptinas 50 mg ir metforminas 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8; -1,3)
Pradinis gydymas (du kartus per parą) <sup>  </sup> : sitagliptinas 50 mg ir metforminas 1 000 mg (N = 178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3; -1,8)
Sitagliptinas 100 mg vieną kartą per parą, papildant juo tebevykstantį gydymą insulinu (+/- metforminas) <sup>  </sup> (N = 305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡,¶</sup> (-0,7; -0,4)

\* Visi gydyti pacientai (*intention-to-treat* analizė)

<sup>†</sup> Mažiausiųjų kvadratų vidurkiai koreguoti pagal ankstesnę antihiperглиkemiją gydymą ir bazinę reikšmę

<sup>‡</sup> p<0,001 palyginti su placebo arba placebo ir sudėtinu gydymu

<sup>§</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) 18-ąją savaitę.

<sup>||</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) 24-ąją savaitę.

# HbA<sub>1c</sub> (%) 26-ąją savaitę.

|| Mažiausiųjų kvadratų vidurkiai koreguoti pagal gydymą metforminu pirmojo vizito metu (taip arba ne), pagal gydymą insulinu pirmojo vizito metu (mišrus insulinas, lyginant su nemišriu (vidutinės veikimo trukmės arba ilgo veikimo insulinas) ir bazinę reikšmę. Sąveikos pagal gydymo sluoksnius (metformino ir insulino vartojimas) nebuvo reikšmingos ( $p > 0,10$ ).

24 savaičių aktyviu palyginamuoju vaistiniu preparatu (metforminu) kontroliuoto tyrimo tikslas buvo įvertinti sitagliptino 100 mg vieną kartą per parą dozės (N = 528) veiksmingumą ir saugumą, palyginus su metforminu (N = 522) pacientams, kuriems dieta ir fiziniais pratimais glikemijos pakankamai sureguliuoti nepavyksta ir kurie negavo antihiperглиkeminio gydymo (mažiausiai 4 mėnesius buvo negydomi). Vidutinė metformino dozė buvo 1 900 mg per parą. HbA<sub>1c</sub> sumažėjimas nuo vidutinio pradinio 7,2 % dydžio buvo -0,43 % vartojant sitagliptiną ir -0,57 % vartojant metforminą (analizė pagal protokolą). Bendras vertintų kaip su vaistiniu preparatu susijusių virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų dažnis sitagliptinu gydytiems pacientams buvo 2,7 %, palyginus su 12,6 % gydytiesiems metforminu. Hipoglikemijos dažnis gydymo grupėse reikšmingai nesiskyrė (sitagliptino 1,3 %, metformino 1,9 %). Kūno masė sumažėjo nuo pradinio dydžio abiejose grupėse (sitagliptino -0,6 kg, metformino -1,9 kg).

Tyrimu, kurio metu buvo lygintas papildomos kartą per parą vartojamos 100 mg sitagliptino dozės arba glipizido (sulfonilurėjos) veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems gydymo vien metforminu metu gliukozės kiekis kraujyje buvo kontroliuojamas nepakankamai, nustatyta, kad sitagliptinas HbA<sub>1c</sub> kiekį sumažino panašiai kaip glipizidas. Vidutinė glipizido paros dozė, kurią vartojo lyginamosios grupės tiriamieji, buvo 10 mg ir apytikriai 40 % pacientų visu tyrimo laikotarpiu reikėjo  $\leq 5$  mg paros dozės. Tačiau dėl nepakankamo veiksmingumo gydymą sitagliptinu nutraukė daugiau pacientų, negu gydymą glipizidu. Sitagliptino vartojusių pacientų kūno masė, palyginti su bazine, tyrimo metu reikšmingai sumažėjo, glipizido vartojusių pacientų - reikšmingai padidėjo (atitinkamai -1,5 kg ir +1,1 kg). Šio tyrimo metu insulino gamybos ir išskyrimo veiksmingumo žymuo, t. y., proinsulino ir insulino santykis, gydant sitagliptinu pagerėjo, o gydant glipizidu pablogėjo. Sitagliptino vartojusiems pacientams hipoglikemijos dažnis (4,9 %) buvo reikšmingai mažesnis negu vartojusiems glipizido (32 %).

24 savaičių trukmės placebo kontroliuotas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 660 pacientų, buvo skirtas įvertinti insuliną organizme tausojantį sitagliptino (100 mg vieną kartą per parą) veiksmingumą ir saugumą, paskyrus jį terapijos insulinu sustiprinimo laikotarpiu prie gydymo insulinu glarginu kartu su metforminu (mažiausiai 1500 mg) arba be jo. Prieš pradėdant tyrimą vidutinis HbA<sub>1c</sub> buvo 8,74 %, vidutinė insulino dozė – 37 TV per parą. Pacientai buvo išmokyti nusistatyti sau insulino glargino dozę remiantis gliukozės koncentracija nevalgius kraujyje iš įdurto piršto. 24-ąją savaitę sitagliptinu gydytiems pacientams kasdieninės insulino dozės padidėjimas buvo 19 TV per parą, o placebo gydytiems pacientams – 24 TV per parą. HbA<sub>1c</sub> sumažėjimas sitagliptino ir insulino deriniu (kartu su metforminu arba be jo) gydytiems pacientams buvo 1,31 %, palyginus su 0,87 % placebo ir insulino deriniu (kartu su metforminu arba be jo) gydytų pacientų, o skirtumas tarp jų yra -0,45 % (95 % PI: 0,60; 0,29). Hipoglikemijos dažnis sitagliptino ir insulino deriniu (kartu su metforminu arba be jo) gydytiems pacientams buvo 25,2 %, o placebo ir insulino deriniu (kartu su metforminu arba be jo) gydytiems pacientams - 36,8 %. Šį skirtumą iš esmės lėmė placebo grupės pacientų, patyrusių tris ar daugiau hipoglikemijos epizodų, didesnė procentinė dalis (9,4 %, palyginus su 19,1 %). Sunkios hipoglikemijos dažnis nesiskyrė.

Su pacientais, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų sutrikimas, buvo atliktas klinikinis tyrimas, kurio metu palygintas sitagliptinas (25 mg ar 50 mg vieną kartą per parą dozė) su glipizidu (dozės nuo 2,5 mg iki 20 mg per parą). Šiame tyrime dalyvavusiems 423 pacientams buvo lėtinis inkstų veiklos sutrikimas (apytikriai apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis buvo mažesnis nei 50 ml/min). Nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą per 54 savaites HbA<sub>1c</sub> gydant sitagliptinu sumažėjo vidutiniškai -0,76 %, o gydant glipizidu -0,64 % (analizė "pagal protokolą"). Sitagliptino 25 mg ar 50 mg vieną kartą per parą dozių veiksmingumo ir saugumo pobūdis šiame tyrime iš esmės buvo panašus į stebėtą kituose monoterapijos tyrimuose, kuriuose dalyvavusių pacientų inkstų veikla buvo normali. Hipoglikemijos dažnis sitagliptino grupėje (6,2 %) buvo reikšmingai mažesnis, nei glipizido

grupėje (17,0 %). Be to, kūno masės pokyčio nuo buvusio prieš pradedant tyrimą skirtumas tarp grupių taip pat buvo reikšmingas (sitagliptino grupėje -0,6 kg, o glipizido grupėje +1,2 kg).

Kitas klinikinis tyrimas, kurio metu buvo palyginta sitagliptino 25 mg vieną kartą per parą dozė su glipizido dozėmis nuo 2,5 mg iki 20 mg per parą, buvo atliktas su 129 GSIL sirgusiais ir dializuojamais pacientais. Nuo buvusio prieš pradedant tyrimą per 54 savaites HbA<sub>1c</sub> sumažėjo gydant sitagliptinu vidutiniškai -0,72 %, o gydant glipizidu -0,87 %. Sitagliptino 25 mg vieną kartą per parą dozės veiksmingumo ir saugumo pobūdis šiame tyrime iš esmės buvo panašus į stebėtą kituose monoterapijos tyrimuose, kuriuose dalyvavusių pacientų inkstų veikla buvo normali. Hipoglikemijos dažnis tarp gydymo grupių reikšmingai nesiskyrė (sitagliptino grupėje 6,3 %, glipizido – 10,8 %).

Kitame klinikiniam tyrime, kuriame dalyvavo 91 2-ojo tipo cukriniu diabetu ir lėtiniais inkstų sutrikimu (KK < 50 ml/min) sirgęs pacientas, gydymo sitagliptino 25 mg ar 50 mg vieną kartą per parą doze saugumas ir toleravimas įprastai buvo panašus į placebo. Be to, po 12 savaičių vidutinis HbA<sub>1c</sub> (sitagliptino grupėje -0,59 %, o placebo grupėje -0,18 %) ir gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius (sitagliptino grupėje -25,5 mg/dl; placebo grupėje -3.0 mg/dl) sumažėjimas įprastai buvo panašus į stebėtą kituose monoterapijos tyrimuose, kuriuose dalyvavusių pacientų inkstų veikla buvo normali (žr. 5.2 skyrių).

Atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo TECOS ketinimo gydyti populiacijos dydis buvo 14671 pacientas, kurių HbA<sub>1c</sub> buvo nuo ≥ 6,5 iki 8,0 %, jie sirgo ŠK liga ir buvo gydomi sitagliptinu (7332) 100 mg per parą (arba 50 mg per parą, jeigu pradinis GFG buvo ≥ 30 ir < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) doze arba placebo (7339), kai abu preparatai buvo paskirti papildomai prie įprastos priežiūros, vykdytos pagal regioninius HbA<sub>1c</sub> ir širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių kontrolės standartus. Pacientai, kurių aGFG buvo < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, į šį tyrimą nebuvo įtraukiami. Tiriamojoje populiacijoje buvo įtraukti 2004 75 metų ir vyresni pacientai bei 3324 pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi (aGFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Šio tyrimo metu bendrasis apytikriai apskaičiuotas vidutinis (SN) HbA<sub>1c</sub> skirtumas tarp sitagliptino ir placebo grupių buvo 0,29 % (0,01), 95 % PI (-0,32; -0,27); p < 0,001.

Pagrindinė širdies ir kraujagyslių vertinamoji baigtis buvo sudėtinė, sudaryta iš kardiovaskulinės mirties, nemirtino miokardo infarkto, nemirtino insulto ar hospitalizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos pirmojo pasireišimo. Papildomos širdies ir kraujagyslių vertinamosios baigtys buvo kardiovaskulinės mirties, nemirtino miokardo infarkto ar nemirtino insulto pirmasis pasireišimas; pagrindinės vertinamosios baigties atskirų komponentų pirmasis pasireišimas; mirtingumas dėl bet kokios priežasties; hospitalizacija dėl stazinio širdies nepakankamumo.

2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams po stebėsenos laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 3 metai, sitagliptinas, pridėtas prie įprastos priežiūros, sunkių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių arba hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo rizikos nepadidino, palyginus su įprasta priežiūra be sitagliptino (3 lentelė).

**3 lentelė. Sudėtinių širdies ir kraujagyslių vertinamųjų baigčių ir svarbiausiųjų papildomų vertinamųjų baigčių dažniai**

	Sitagliptinas 100 mg		Placebas		Rizikos santykis (95 % PI)	p-vertė <sup>†</sup>
	N (%)	Dažnis per 100 paciento metų*	N (%)	Dažnis per 100 paciento metų*		
<b>Ketinimo gydyti populiacijos analizė</b>						
<b>Pacientų skaičius</b>	<b>7332</b>		<b>7339</b>		0,98 (0,89 – 1,08)	< 0,001

	Sitagliptinas 100 mg		Placebas		Rizikos santykis (95 % PI)	p-vertė <sup>†</sup>
	N (%)	Dažnis per 100 paciento metų*	N (%)	Dažnis per 100 paciento metų*		
<b>Pagrindinė sudėtinė vertinamoji baigtis</b> (kardiovaskulinė mirtis, nemirtinas miokardo infarktas, nemirtinas insultas ar hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
<b>Papildoma sudėtinė vertinamoji baigtis</b> (kardiovaskulinė mirtis, nemirtinas miokardo infarktas ar nemirtinas insultas)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 – 1,10)	< 0,001
<b>Papildomos vertinamosios baigtys</b>						
Kardiovaskulinė mirtis	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 – 1,19)	0,711
Visi miokardo infarktai (mirtini ir nemirtini)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 – 1,11)	0,487
Visi insultai (mirtini ir nemirtini)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 – 1,19)	0,760
Hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 – 1,16)	0,419
Mirtis dėl bet kokios priežasties	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 – 1,14)	0,875
Hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 – 1,20)	0,983

\* Dažnis per 100 paciento metų apskaičiuotas taip:  $100 \times$  (iš viso pacientų, patyrusių 1 ar daugiau reiškinį tinkamų stebėsenos laikotarpiu per visą paciento metų stebėsenos laikotarpį).

<sup>†</sup> Remiantis Cox modeliu, suskirstant pagal regioną. Sudėtinių vertinamųjų baigčių p-vertės atitinka „neprastesnio“ tyrimo, kuriuo siekiama įrodyti, kad rizikos santykis yra mažesnis nei 1,3. Visų kitų vertinamųjų baigčių p-vertės atitinka rizikos santykio skirtumų testą.

<sup>‡</sup> Hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo analizė buvo pakoreguota pagal prieš pradedant tyrimą buvusį širdies nepakankamumą.

## Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įsipareigojimą pateikti Januvia rezultatus tyrimų su viena ar daugiau II tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų populiacijos pogrupių (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Sveikų tiriamųjų išgėrusių vieną 100 mg dozę, organizme sitagliptinas buvo greitai absorbuotas, didžiausia koncentracija plazmoje ( $T_{max}$  mediana) atsirado po 1 – 4 valandų, vidutinis sitagliptino AUC buvo  $8,52 \mu\text{M}\cdot\text{hr}$ ,  $C_{max}$  – 950 nM. Absolūtus sitagliptino biologinis prieinamumas yra maždaug 87 %. Kadangi labai riebus maistas kartu vartojamo sitagliptino farmakokinetikai įtakos neturėjo, todėl Januvia galima gerti valgant arba nevalgus.

Sitagliptino AUC didėjo proporcingai dozei.  $C_{max}$  ir  $C_{24val}$  proporcingumas dozei nebuvo nustatytas ( $C_{max}$  didėjo daugiau negu proporcingai dozei,  $C_{24val}$  – mažiau negu proporcingai dozei).

### Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną vieną 100 mg sitagliptino dozę, sveikų žmonių organizme vidutinis pasiskirstymo tūris tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, yra maždaug 198 litrai. Sitagliptino kiekis, kuris laikinai prisijungia prie plazmos baltymų yra mažas (38 %).

### Biotransformacija

Sitagliptino metabolizuojama mažai, daugiausia jis pašalinamas su šlapimu nepakitęs. Maždaug 79 % sitagliptino išsiskiria su šlapimu nepakitusio preparato pavidalu.

Išgėrus žymėto [<sup>14</sup>C] sitagliptino dozę, maždaug 16 % radioaktyvumo buvo pašalinta su sitagliptino metabolitais. Buvo aptikti šešių metabolitų pėdsakai ir nesitikima, kad jie prisideda prie sitagliptino DPP-4 slopinamojo aktyvumo plazmoje. Tyrimai *in vitro* parodė, kad svarbiausias fermentas, atsakingas už ribotą sitagliptino metabolizmą yra CYP3A4, dalyvaujant ir CYP2C8.

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad sitagliptinas CYP izofermentų CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 bei 2B6 neslopina, o CYP3A4 ir CYP1A2 neindukuoja.

### Eliminacija

Iš sveikų asmenų, išgėrusių 100 mg žymėto [<sup>14</sup>C] sitagliptino dozę, organizmo maždaug 100 % radioaktyvumo išsiskyrė su išmatomis (13 %) bei šlapimu (87 %) per savaitę. Išgėrus 100 mg sitagliptino dozę, jo galutinės pusinės eliminacijos tariamasis periodas ( $t_{1/2}$ ) buvo 12,4 valandos. Vartojant kartotines dozes, sitagliptino organizme kaupiasi labai nedaug. Medikamento klirensas inkstuose buvo maždaug 350 ml/min.

Sitagliptinas šalinamas daugiausiai pro inkstus aktyvia sekrecija į kanalėlius. Sitagliptinas yra žmogaus organinių anijonų nešiklio-3 (angl. hOAT-3), kuris galbūt dalyvauja ir sitagliptino išsiskyrimo pro inkstus, substratas. Klinikinė hOAT-3 dalyvavimo sitagliptino pernašoje reikšmė nenustatyta. Be to, sitagliptinas yra ir glikoproteino P, irgi galinčio dalyvauti sitagliptino šalinime pro inkstus, substratas. Vis dėlto glikoproteino P inhibitorius ciklosporinas sitagliptino inkstų klirensą nemažina. Sitagliptinas nėra nešiklių OCT2, OAT1 ar PEPT1/2 substratas. *In vitro* gydymui reikšminga sitagliptino koncentracija OAT3 ( $IC_{50} = 160 \mu M$ ) ar glikoproteino P (iki  $250 \mu M$ ) vykdomos pernašos neslopino. Klinikinių tyrimų metu sitagliptinas šiek tiek veikė digoksino koncentraciją plazmoje, taigi, galėtų truputį slopinti glikoproteiną P.

### Ypatingos populiacijos

Sveikų žmonių ar pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, organizme sitagliptino farmakokinetika paprastai buvo panaši.

### Sutrikusi inkstų funkcija

Buvo atliktas vienos dozės atviras klinikinis tyrimas, kurio metu vertinta sumažintos sitagliptino dozės (50 mg) farmakokinetika pacientų, sergančių įvairaus sunkumo lėtiniu inkstų sutrikimu, organizme, palyginti su farmakokinetika sveikų kontrolinės grupės tiriamųjų organizme. Tyrime dalyvavo pacientai, kuriems buvo nustatytas lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, o taip pat pacientai, kuriems buvo GSIL ir kuriems buvo atliekamos hemodializės procedūros. Be to, inkstų funkcijos sutrikimo įtaka sitagliptino farmakokinetikai II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (įskaitant GSIL), buvo įvertinta populiacijų farmakokinetikos analizės metodu.

Lyginant su sveikais kontrolinės grupės tiriamaisiais, pacientams, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (GFG nuo  $\geq 60$  ml/min. iki  $< 90$  ml/min.) arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (GFG nuo  $\geq 45$  ml/min. iki  $< 60$  ml/min.), sitagliptino AUC plazmoje rodiklis buvo padidėjęs atitinkamai maždaug 1,2 karto ir 1,6 karto. Kadangi toks padidėjimo mastas nėra kliniškai reikšmingas, šiems pacientams dozės keisti nereikia.

Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas (GFG nuo  $\geq 30$  ml/min. iki  $< 45$  ml/min.), organizme sitagliptino AUC plazmoje rodiklis buvo padidėjęs maždaug 2 kartus, o

pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų sutrikimas (GFG < 30 ml/min.) ar kurie dėl GSIL buvo gydomi hemodialize, – maždaug 4 kartus. Hemodialize sitagliptino buvo pašalinta nedaug (13,5 % per 3-4 valandų hemodializę, kuri buvo pradėta, praėjus 4 val. po dozės pavartojimo). Norint pasiekti sitagliptino koncentraciją plazmoje panašią į tą, kuri susidaro pacientų, kurių inkstų veikla yra normali, organizme, pacientus, kuriems GFG yra < 45 ml/min., rekomenduojama gydyti mažesnėmis dozėmis (žr. 4.2 skyrių).

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas (Child-Pugh rodmuo ≤ 9), Januvia dozės keisti nereikia. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas (Child-Pugh rodmuo > 9), klinikinės gydymo patirties nėra. Vis dėlto nėra tikėtina, kad sunkus kepenų sutrikimas galėtų paveikti sitagliptino farmakokinetiką, nes daugiausiai vaistinio preparato pašalinama pro inkstus.

#### *Senyvi pacientai*

Dėl amžiaus dozės keisti nereikia. Remiantis populiacijų farmakokinetikos duomenų, gautų I ir II fazės tyrimų metu, analize, amžius sitagliptino farmakokinetikai klinikai reikšmingo poveikio nedarė. Pagyvenusių (65 - 80 metų) žmonių kraujo plazmoje sitagliptino koncentracija buvo maždaug 19 % didesnė nei jaunesnių asmenų.

#### *Vaikų populiacija*

Su vaikais klinikinių Januvia tyrimų neatlikta.

#### *Kitų grupių pacientai*

Dėl lyties, rasės ar kūno masės indekso (KMI) dozės keisti nereikia. Remiantis bendra I fazės farmakokinetikos tyrimų duomenų ir populiacijos farmakokinetikos duomenų, gautų I ir II fazės tyrimų metu, analize, minėti veiksniai klinikai reikšmingo poveikio sitagliptino farmakokinetikai neturėjo.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Toksinis poveikis graužikų inkstams ir kepenims pasireiškė tada, kai vaistinio preparato ekspozicija jų organizme buvo 58 kartus didesnė už atsirandančią žmogaus organizme. Poveikio nesukelianti ekspozicija graužikų organizme buvo 19 kartų didesnė už atsirandančią žmogaus organizme. Žiurkėms, kurių organizme medikamento ekspozicija buvo 67 kartus didesnė už atsirandančią žmogaus organizme, buvo priešakinių dantų pokyčių. Remiantis 14 savaičių trukmės tyrimais su žiurkėmis, šio poveikio nesukelianti ekspozicija buvo 58 kartus didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma. Šunims, kurių organizme ekspozicija buvo 23 kartus didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme, atsirado laikinų su gydymu susijusių fizinių simptomų. Kai kurie iš jų rodo toksinį poveikį nervų sistemai, pvz., kvėpavimas prasižiojus, seilėtekis, vėmimas baltomis putomis, ataksija, drebulys, aktyvumo sumažėjimas ir (arba) kuprota laikysena. Be to, histologiniu tyrimu nustatyta labai lengva ar lengva skeleto raumenų degeneracija, kai ekspozicija buvo maždaug 23 kartus didesnė už atsirandančią žmogaus organizme. Šio pokyčio nesukelianti ekspozicija buvo 6 kartus didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme.

Ikiklinikinių tyrimų metu sitagliptino genotoksinio poveikio nepastebėta. Pelėms sitagliptinas kancerogeninio poveikio nesukėlė. Žiurkėms, kurių organizme ekspozicija buvo 58 kartus didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme, dažniau atsirado kepenų adenoma ar karcinoma. Kadangi įrodyta, jog žiurkėms toksinis poveikis kepenims koreliuoja su kepenų naviko atsiradimu, todėl tikėtina, kad šis kepenų naviko padažnėjimas žiurkėms buvo antrinis dėl šios didelės dozės sukeliama lėtinio toksinio poveikio kepenims. Nemanoma, kad pastebėti navikiniai pokyčiai galėtų būti svarbūs gydant žmogų, nes saugumo ribos yra didelės (šių pokyčių nesukelianti ekspozicija yra 19 kartų didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme).

Nepageidaujamo poveikio žiurkių patelių ir patinėlių, sitagliptino vartojusių prieš poravimąsi ir poravimosi metu, vaisingumui nepastebėta.

Tyrimų su žiurkėmis metu nepageidaujamo poveikio vystymuisi prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiu nepastebėta.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų metu vaikingų žiurkių, kurių organizme ekspozicija buvo daugiau kaip 29 kartus didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme, vaisiui šiek tiek dažniau atsirado nuo vaistinio preparato priklausomų šonkaulių sklaidos trūkumų (ne visi šonkauliai, hipoplastiški ar banguoti šonkauliai). Toksinis poveikis vaikingoms triušių patelėms pasireiškė tada, kai jų organizme ekspozicija buvo daugiau kaip 29 kartus didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme. Kadangi saugumo ribos yra plačios, todėl šie duomenys reikšmingos rizikos žmogaus reprodukcinei funkcijai nerodo. Žindymo laikotarpiu į žiurkių pieną patenka daug sitagliptino (koncentracijos piene ir plazmoje santykis yra 4:1).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)  
Bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas (E341)  
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)  
Magnio stearatas (E470b)  
Natrio stearilfumaratas

#### Plėvelė

Polivinilo alkoholis  
Makrogolis 3350  
Talkas (E553b)  
Titano dioksidas (E171)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Nepermatomos lizdinės plokštelės (PVC/PE/PVDC ir aliuminio). Pakuotėje yra 14, 28, 30, 56, 84, 90 ar 98 plėvele dengtos tabletės arba 50 plėvele dengtų tablečių perforuotoje dalomojoje lizdinėje plokštelėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.



## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2007 m. kovo 21 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. vasario 23 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Januvia 100 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra sitagliptino fosfato monohidrato, atitinkančio 100 mg sitagliptino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Tabletė yra apvali, rusvai gelsva, dengta plėvele, vienoje jos pusėje yra žyma „277“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

II tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiems pacientams skiriamas pagerinti glikemijos kontrolę.

Monoterapija:

- pacientams, kuriems vien tik dieta ir fiziniai pratimai glikemijos pakankamai sureguliuoti nepavyksta, o metforminas netinkamas dėl kontraindikacijų ar netoleravimo.

Gydymas dviem geriamaisiais vaistais, kartu su:

- metforminu tuo atveju, jeigu gydant dieta, fiziniai pratimai ir vienu metforminu glikemijos kontroliuoti nepavyksta;
- sulfonilurėjos dariniu tuo atveju, jeigu gydant dieta, fiziniai pratimai ir didžiausia toleruojama vieno sulfonilurėjos darinio doze glikemijos kontroliuoti nepavyksta ir jeigu dėl kontraindikacijų ar netoleravimo negalima skirti metformino;
- peroksisominių proliferatorių aktyvuojamų gama receptorių (PPAR $\gamma$ ) agonistu (t. y., tiazolidinedionu) tuo atveju, jeigu PPAR $\gamma$  agonistas tinka ir jeigu gydant dieta, fiziniai pratimai bei vienu PPAR $\gamma$  agonistu glikemijos kontroliuoti nepavyksta.

Gydymas trimis geriamaisiais vaistais, kartu su:

- sulfonilurėjos dariniu ir metforminu tuo atveju, jeigu gydant dieta, fiziniai pratimai ir kartu šiais dviem vaistiniais preparatais glikemijos kontroliuoti nepavyksta.
- PPAR $\gamma$  agonistu ir metforminu tuo atveju, jeigu PPAR $\gamma$  agonistas tinka ir jeigu gydant dieta, fiziniai pratimai ir kartu šiais dviem vaistiniais preparatais glikemijos kontroliuoti nepavyksta.

Be to, Januvia galima skirti papildomai (kartu su metforminu arba be jo) prie gydymo insulinu, jei dieta, fiziniai pratimai ir pastoviomis insulino dozėmis glikemijos kontroliuoti nepavyksta.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

### Dozavimas

Sitagliptino dozė yra 100 mg vieną kartą per parą. Skiriant kartu su metforminu ir (arba) PPAR $\gamma$  agonistu, metformino ir (arba) PPAR $\gamma$  agonisto dozės nekeičiamos, kartu skiriant Januvia .

Januvia derinant su sulfonilurėjos dariniu arba insulinu, svarstytinas sulfonilurėjos darinio arba insulino dozės mažinimas, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu Januvia dozę pacientas praleidžia, ją jis turi išgerti tuoj pat, kai tik prisimena. Dvigubos dozės tą pačią parą vartoti negalima.

### Ypatingos populiacijos

#### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Svarstant apie sitagliptino ir kito vaistinio preparato nuo cukrinio diabeto paskyrimą pacientui, kurio inkstų veikla yra sutrikusi, turi būti patikrintos jų skyrimo sąlygos.

Pacientams, sergantiems lengvu inkstų sutrikimu (glomerulų filtracijos greitis [GFG] yra nuo  $\geq 60$  ml/min. iki  $< 90$  ml/min.), dozės keisti nereikia.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas (GFG nuo  $\geq 45$  ml/min. iki  $< 60$  ml/min.), dozės keisti nereikia.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas (GFG nuo  $\geq 30$  ml/min. iki  $< 45$  ml/min.), Januvia dozė yra 50 mg vieną kartą per parą.

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas (GFG nuo  $\geq 15$  ml/min. iki  $< 30$  ml/min.) arba galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) (GFG  $< 15$  ml/min.), įskaitant tuos, kuriems reikia taikyti hemodializę ar peritoninę dializę, Januvia dozė yra 25 mg vieną kartą per parą. Galima vartoti nepriklausomai nuo dializės atlikimo laiko.

Kadangi pagal inkstų veiklą dozę reikia koreguoti, rekomenduojama inkstų veiklą įvertinti prieš paskiriant Januvia ir periodiškai gydymo metu.

#### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Pacientams, sergantiems lengvu arba vidutinio sunkumo kepenų sutrikimu, dozės keisti nereikia. Su pacientais, sergančiais sunkiu kepenų sutrikimu, Januvia netirtas, todėl jį skirti reikia atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Vis dėlto nesitikima, kad sunkus kepenų sutrikimas paveiktų sitagliptino farmakokinetiką, nes jis daugiausia yra šalinamas per inkstus.

#### *Senyviems pacientams*

Priklausomai nuo amžiaus dozės keisti nereikia.

#### *Vaikų populiacija*

Sitagliptino saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Januvia galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Bendrieji įspėjimai

I tipo cukrinio diabeto ar diabetinės ketoacidozės Januvia gydyti negalima.

##### Ūminis pankreatitas

DPP-4 inhibitorių vartojimas yra susijęs su ūminio pankreatito išsivystymo rizika. Pacientams reikia pasakyti, kad nuolatinis ir stiprus pilvo skausmas yra būdingas ūminio pankreatito simptomas. Nutraukus sitagliptino vartojimą buvo stebimas pasveikimas nuo pankreatito (taikant palaikomąjį gydymą arba jo netaikant), tačiau yra gauta pranešimų ir apie labai retus nekrotinio ar hemoraginio pankreatito ir (arba) mirties atvejus. Jeigu yra įtariamas pankreatitas, Januvia ir kitų galimai įtartinų vaistinių preparatų vartojimą reikia nutraukti; jeigu pankreatitas yra patvirtinamas, gydymo Januvia atnaujinti negalima. Pankreatitu sirgusius pacientus gydyti reikia atsargiai.

##### Hipoglikemija gydymo kartu su kitais gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais metu

Klinikinių tyrimų metu gydant vien Januvia arba jo ir vaistinių preparatų, kurie, kiek žinoma, nesukelia hipoglikemijos (t. y. metforminu ir (arba) PPAR $\gamma$  agonistu), sitagliptino vartojusiems pacientams hipoglikemijos dažnis buvo panašus kaip ir vartojusiems placebo. Sitagliptino kartu su insulinu arba sulfonilurėjos dariniu vartojusiems pacientams yra stebėta hipoglikemija. Todėl, norint sumažinti hipoglikemijos riziką, svarstyti mažesnės sulfonilurėjos darinio arba insulino dozės vartojimas (žr. 4.2 skyrių).

##### Inkstų sutrikimas

Sitagliptinas yra šalinamas per inkstus. Norint pasiekti sitagliptino koncentraciją plazmoje panašią į tą, kuri susidaro pacientų, kurių inkstų veikla yra normali, organizme, pacientus, kuriems GFG yra < 45 ml/min., arba tuos, kurie serga GSIL ir kuriems reikia taikyti hemodializę ar peritoninę dializę, rekomenduojama gydyti mažesnėmis dozėmis (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Svarstant apie sitagliptino ir kito vaistinio preparato nuo cukrinio diabeto paskyrimą pacientui, kurio inkstų veikla yra sutrikusi, turi būti patikrintos jų skyrimo sąlygos.

##### Padidėjusio jautrumo reakcijos

Vaistui patekus į rinką buvo nustatyta sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų sitagliptino vartojusiems pacientams. Šios reakcijos pasireiškė anafilaksija, angioedema ir eksfoliaciniais odos sutrikimais, įskaitant *Stevens-Johnson* sindromą. Šios reakcijos pasireiškė per pirmus 3 mėnesius nuo gydymo pradžios, o keletą atvejų – po pirmos dozės. Įtarus padidėjusio jautrumo reakciją Januvia vartojimą reikia nutraukti. Būtina įvertinti kitas galimas reiškinio priežastis ir paskirti alternatyvų cukrinio diabeto gydymą.

##### Buliozinis (pūslinis) pemfigoidas

Poregistracinio stebėjimo metu buvo gauta pranešimų apie pūslinio pemfigoido pasireiškimo atvejus pacientams, kurie vartojo DPP-4 inhibitorių, įskaitant sitagliptiną. Jeigu įtariama, kad pasireiškė pūslinis pemfigoidas, Januvia vartojimą reikia nutraukti.

#### 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

##### Kitų vaistinių preparatų poveikis sitagliptinui

Žemiau pateikti klinikiniai duomenys rodo, kad klinikai reikšmingos sitagliptino sąveikos su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais rizika yra maža.

Tyrimai *in vitro* rodo, kad svarbiausias fermentas, vykdamas ribotą sitagliptino metabolizmą yra CYP3A4, bet dalyvauja ir CYP2C8. Pacientų, kurių inkstų funkcija normali, organizme metabolizmas, įskaitant vykdomą CYP3A4, sitagliptino klirensui turi mažą įtaką. Metabolizmas sitagliptino eliminacijai gali būti reikšmingesnis esant sunkiam inkstų sutrikimui arba galutinės

stadijos inkstų ligai (GSIL). Dėl to įmanoma, kad stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, pvz., ketokonazolas, itraconazolas, ritonaviras, klaritromicinas, gali keisti sitagliptino farmakokinetiką pacientų, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas arba sergančių GSIL, organizme. Stiprių CYP3A4 inhibitorių poveikis esant sunkiam inkstų sutrikimui klinikinių tyrimų metu vertintas nebuvo.

Pernašos tyrimai *in vitro* parodė, kad sitagliptinas yra glikoproteino P ir organinių anijonų transporterio-3 (OAT3) substratas. *In vitro* sitagliptino pernašą, dalyvaujant OAT3, slopino probenecidas, tačiau manoma, kad kliniškai reikšmingos sąveikos rizika yra maža. Vartojimas kartu su OAT3 inhibitoriais *in vivo* netirtas.

*Metforminas*. II tipo cukriniu diabetu sergančių ligonių, kartotinais vartojančių 1 000 mg metformino dozę 2 kartus per parą ir kartu 50 mg sitagliptino, organizme sitagliptino farmakokinetika reikšmingai nekito.

*Ciklosporinas*. Buvo atliktas tyrimas, kurio metu buvo vertinamas stipraus glikoproteino P inhibitoriaus ciklosporino poveikis sitagliptino farmakokinetikai. Išgėrus kartu vieną 100 mg sitagliptino dozę ir vieną 600 mg ciklosporino dozę, sitagliptino plotas po koncentracijos kraujo plazmoje priklausomai nuo laiko (angl. AUC) ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (angl.  $C_{max}$ ) padidėjo atitinkamai apie 29 % ir 68 %. Šie sitagliptino farmakokinetikos pokyčiai nebuvo laikomi klinikai reikšmingais. Sitagliptino klirensas inkstuose reikšmingai nekito, todėl reikšmingos sąveikos su kitais glikoproteino P inhibitoriais neturėtų pasireikšti.

#### Sitagliptino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

*Digoksinas*. Sitagliptinas šiek tiek paveikė digoksino koncentraciją plazmoje. 10 dienų kasdien vartojus po 0,25 mg digoksino kartu su 100 mg sitagliptino, digoksino AUC padidėjo vidutiniškai 11 %,  $C_{max}$  – vidutiniškai 18 %. Digoksino dozės keisti nerekomenduojama. Vis dėlto sitagliptino ir digoksino deriniu gydomus pacientus, kuriems yra digoksino toksinio poveikio rizika, dėl šios sąveikos reikia stebėti.

Tyrimų *in vitro* domenys rodo, kad sitagliptinas CYP450 izofermentų neslopina ir neindukuoja. Klinikinių tyrimų metu sitagliptinas reikšmingai metformino, gliburido, simvastatino, rozigitazono, varfarino ar geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikos reikšmingai nekeitė ir tai rodo, kad *in vivo* jo polinkis į sąveiką su CYP3A4, CYP2C8 ar CYP2C9 substratais bei organinių katijonų pernaša yra mažas. Sitagliptinas gali *in vivo* silpnai slopinti glikoproteiną P.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie sitagliptino vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį didelių dozių poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Kadangi klinikinių duomenų apie vartojimą nėštumo metu nepakanka, nėščioms moterims Januvia skirti negalima.

### Žindymas

Nežinoma, ar sitagliptino išsiskiria su moters pienu. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad sitagliptino išsiskiria su motinos pienu. Žindymo laikotarpiu Januvia vartoti negalima.

### Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais duomenys sitagliptino nepageidaujamo poveikio patinų ir patelių vaisingumui neparodo. Duomenų apie žmones nėra.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Januvia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto vairuojant ar valdant mechanizmus reikia turėti omenyje, kad buvo pastebėtas galvos svaigimas ir mieguistumas.

Be to, pacientus reikia įspėti apie galimą hipoglikemijos pavojų, kylantį Januvia vartojant kartu su sulfonilurėjos dariniu arba kartu su insulinu.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Buvo pastebėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant pankreatitą ir padidėjusio jautrumo reakcijas. Vartojant kartu su sulfonilurėjos dariniu, hipoglikemija buvo pastebėta 4,7 % - 13,8 %, o kartu su insulinu – 9,6 % (žr. 4.4 skyrių).

##### Nepageidajamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidajamos reakcijos yra išvardintos žemiau (1-ojoje lentelėje) pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

#### 1 lentelė. Nepageidajamų reakcijų dažnis placebo kontroliuotų sitagliptino monoterapijos klinikinių tyrimų metu ir vaistiniam preparatui esant rinkoje

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos dažnis
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
trombocitopenija	Reti
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
hipoglikemija <sup>†</sup>	Dažni
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
galvos skausmas	Dažni
svaigulys	Nedažni
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
intersticinė plaučių liga <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
vidurių užkietėjimas	Nedažni
vėmimas <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
ūminis pankreatitas <sup>*,†,‡</sup>	Dažnis nežinomas
mirtinas ar nemirtinas hemoraginis ar nekrotizuojantis pankreatitas <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
niežėjimas <sup>*</sup>	Nedažni
angioneurozinė edema <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
išbėrimas <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
dilgėlinė <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos dažnis
vaskulitas odoje <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
eksfoliacinės odos būklės, tarp jų <i>Stevens-Johnson</i> sindromas <sup>*,†</sup>	Dažnis nežinomas
pūslinis pemfigoidas <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
artralgija <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
mialgija <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
nugaros skausmas <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
artropatija <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
pažeista inkstų veikla <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas
ūminis inkstų veiklos nepakankamumas <sup>*</sup>	Dažnis nežinomas

\* Nepageidaujamos reakcijos buvo pastebėtos vaistą pateikus į rinką.

† žr. 4.4 skyrių.

‡ žiūrėkite žemiau *TECOS Širdies ir kraujagyslių saugumo tyrimas*.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Be aukščiau aprašytų nepageidaujamų reakcijų į vaistą, mažiausiai 5 % ir daugiau sitagliptinu gydytų pacientų pastebėti nepageidaujami reiškiniai, nepaisant priežastinio ryšio su vaisto vartojimu, buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir nazofaringitas. Papildomi nepageidaujami reiškiniai, nepaisant priežastinio ryšio su vaisto vartojimu, kurie dažniau pasireiškė sitagliptinu gydytiems pacientams (nesiekė 5 %, tačiau pasireiškė daugiau kaip 0,5 % didesniu dažniu sitagliptino grupėje, nei kontrolinėje grupėje), buvo osteoartritas ir galūnių skausmas.

Kai kurios nepageidaujamos reakcijos dažniau buvo stebėtos sitagliptino derinių su kitais vaistinėmis preparatais nuo cukrinio diabeto klinikinių tyrimų metu, nei sitagliptino monoterapijos tyrimų metu. Tai buvo hipoglikemija (labai dažna vartojant su sulfonilkarbamido dariniu ir metforminu), gripas (dažnas vartojant kartu su insulinu (kartu su arba be metformino)), pykinimas ir vėmimas (dažnas vartojant kartu su metforminu), vidurių pūtimas (dažnas vartojant kartu su metforminu arba pioglitazonu), vidurių užkietėjimas (dažnas vartojant kartu su sulfonilkarbamido ir metformino deriniu), periferinė edema (dažna vartojant kartu su pioglitazonu arba pioglitazono ir metformino deriniu), mieguistumas ir viduriavimas (nedažni vartojant kartu su metforminu) bei burnos džiūvimas (nedažni vartojant kartu su insulinu (kartu su arba be metformino)).

#### *TECOS Širdies ir kraujagyslių saugumo tyrimas*

Į Širdies ir kraujagyslių baigčių vartojant sitagliptino vertinimo tyrimo (TECOS) (angl. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)*) ketinimo gydyti populiaciją įtraukti 7332 pacientai buvo gydomi sitagliptino 100 mg per parą (arba 50 mg per parą, jeigu pradinis GFG buvo  $\geq 30$  ir  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) doze, o 7339 pacientai vartojo placebo. Abu preparatai buvo paskirti papildomai prie įprastos priežiūros, vykdytos pagal regioninius HbA<sub>1c</sub> ir širdies ir kraujagyslių (ŠK) ligų rizikos veiksnių kontrolės standartus. Bendrasis sunkių nepageidaujamų reiškinų dažnis sitagliptino ir placebo vartojusiems pacientams buvo panašus.

Ketinimo gydyti populiacijoje tarp pacientų, kurie prieš pradedant tyrimą jau buvo gydomi insulinu ir (arba) sulfonilkarbamido preparatu, sunkios hipoglikemijos dažnis sitagliptinu gydytų pacientų grupėje buvo 2,7 %, o placebo vartojusių - 2,5 %; tarp pacientų, kurie prieš pradedant tyrimą neįvartojo insulino ir (arba) sulfonilkarbamido preparato, sunkios hipoglikemijos dažnis sitagliptinu gydytų pacientų grupėje buvo 1,0 %, o placebo vartojusių - 0,7 %. Patvirtinto pankreatito reiškinų dažnis sitagliptinu gydytų pacientų grupėje buvo 0,3 %, o placebo vartojusių - 0,2 %.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų su sveikais asmenimis metu buvo skiriamos ne didesnės kaip 800 mg vienkartinės sitagliptino dozės. Vieno tyrimo metu 800 mg sitagliptino dozė minimaliai pailgino QT intervalą, tačiau pailgėjimas nelaikomas klinikai reikšmingu. Didesnės kaip 800 mg dozės vartojimo patirties klinikinių tyrimų metu nėra. I fazės kelių dozių tyrimų metu, vartojant ne didesnes kaip 600 mg per parą iki 10 dienų laikotarpiu ir 400 mg per parą iki 28 dienų laikotarpiu sitagliptino dozės, su doze susijusių nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

Perdozavimo atveju reikia taikyti įprastines palaikomąsias priemones, pvz., neabsorbuoto vaistinio preparato šalinimą iš virškinimo trakto, klinikinės būklės stebėjimą (įskaitant elektrokardiogramos užrašymą) ir, jei reikia, palaikomąjį gydymą.

Dialize sitagliptino iš organizmo pašalinama nedaug. Klinikinių tyrimų metu vienos 3 - 4 valandų trukmės hemodializės metu buvo pašalinta maždaug 13,5 % dozės. Jei kliniškai tinka, hemodializę būtų galima prailginti. Ar sitagliptino galima pašalinti pilvaplėvės dialize, nežinoma.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai cukriniam diabetui gydyti, dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitoriai, ATC kodas – A10BH01.

#### Veikimo mechanizmas

Januvia priklauso geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistinių preparatų klasei, kuri vadinama dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitoriais. Glikemijos reguliavimo pagerėjimas vartojant šį vaistinį preparatą galėtų būti susijęs su aktyvių hormonų inkretinų kiekio padidėjimu. Inkretinų, įskaitant į gliukagoną panašų peptidą-1 (GPP-1) ir nuo gliukozės priklausantį insulinotropinį polipeptidą (GIP), visą dieną išskiria žarnynas, o jų kiekis didėja dėl atsako į maistą. Inkretinai yra endogeninės sistemos, kuri dalyvauja fiziologiniame gliukozės homeostazės reguliavime, dalis. Kai gliukozės koncentracija kraujyje yra normali arba padidėjusi, GPP-1 ir GIP padidina insulino gamybą ir išskyrimą iš kasos beta ląstelių, intraląstelinio signaliniu keliu, kuriame dalyvauja ciklinis AMF. II tipo cukrinio diabeto gyvūnų modelių gydymas GPP-1 ar DPP-4 rodo, kad pagerėja beta ląstelių atsakas į gliukozę, stimuliuojama insulino gamyba ir išskyrimas. Esant didesnei insulino koncentracijai, padidėja gliukozės patekimas į audinius. Be to, GPP-1 sumažina gliukagono išsiskyrimą iš kasos alfa-ląstelių. Dėl sumažėjusios gliukagono koncentracijos ir kartu padidėjusio insulino kiekio sumažėja gliukozės gamyba kepenyse, todėl sumažėja ir jos koncentracija kraujyje. Kadangi GPP-1 ir GIP priklauso nuo gliukozės, todėl tuo atveju, kai jos koncentracija maža, GPP-1 sukeliama insulino išsiskyrimo stimuliavimo ir gliukagono sekrecijos slopinimo, nepasireiškia. Kai gliukozės koncentracija tampa didesnė už normalią, sustiprėja tiek GPP-1, tiek GIP sukeliamas insulino išsiskyrimo stimuliavimas. Be to, GPP-1 netrikdo normalaus gliukagono atsako į hipoglikemiją. GPP-1 ir GIP aktyvumą riboja fermentas DPP-4, kuris hormonus inkretinus hidrolizės būdu greitai verčia neaktyviais produktais. Sitagliptinas neleidžia fermentui DPP-4 hidrolizuoti hormonus inkretinus, todėl kraujo plazmoje padidėja aktyvių GPP-1 ir GIP formų koncentracijos. Didindamas aktyvių inkretinų kiekį, sitagliptinas didina insulino išskyrimą ir mažina gliukagono kiekį priklausomai nuo gliukozės koncentracijos. II tipo diabetu sergantiems pacientams, kuriems yra hiperglikemija, šie insulino ir gliukagono kiekių pokyčiai lemia hemoglobino A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) bei gliukozės koncentracijos sumažėjimą nevalgius ir po valgio. Nuo gliukozės priklausomas sitagliptino veikimo mechanizmas skiriasi nuo sulfonilurėjos darinių, kurie didina insulino sekreciją, net ir tuo



atveju, kai gliukozės koncentracija yra maža, todėl gali sukelti hipoglikemiją tiek sergantiems II tipo cukriniu diabetu, tiek sveikiems asmenims. Sitagliptinas yra stiprus ir labai selektyvus fermento DPP-4 inhibitorius. Labai į šį fermentą panašių DPP-8 bei DPP-9 fermentų terapinė medikamento koncentracija neslopina.

Dviejų dienų trukmės tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, metu, vartojant vien sitagliptiną padidėjo aktyvaus GPP-1 koncentracija, tuo tarpu, vartojant vien metforminą, vienodu dydžiu padidėjo aktyvaus ir bendrojo GPP-1 koncentracijos. Sitagliptino vartojant kartu su metforminu, nustatytas papildomas poveikis aktyvaus GPP-1 koncentracijai. Sitagliptinas, bet ne metforminas, padidino aktyvaus GIP koncentraciją.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Apskritai sitagliptinas pagerino glikemijos kontrolę ir gydant vien sitagliptinu, ir jo deriniu (žr. 2 lentelę).

Dviejų tyrimų metu buvo vertintas sitagliptino monoterapijos veiksmingumas ir saugumas. Dviejų tyrimų (vienas 18-os, kitas – 24 savaičių trukmės) metu gydant vien kartą per parą vartojama 100 mg sitagliptino doze, palyginti su placebo, reikšmingai pagerėjo HbA<sub>1c</sub> kiekio, gliukozės kiekio kraujo plazmoje nevalgius ir gliukozės kiekio kraujo plazmoje, praėjus 2 valandoms po valgio, rodmenys. Buvo stebimas reikšmingas pakaitinių beta ląstelių funkcijos žymenų, tarp jų ir HOMA-β (*Homeostasis Model Assessment-β*), proinsulino ir insulino santykio bei beta ląstelių reaktyvumo, nustatyto pagal dažnus maisto toleravimo testus, rodmenų pagerėjimas. Sitagliptinu gydytiems pacientams hipoglikemijos dažnis buvo panašus į placebo sukeliama. Abiejų tyrimų metu sitagliptino vartojusių pacientų kūno svoris nepadidėjo, o vartojusių placebo truputį sumažėjo.

Dviejų 24 savaičių trukmės tyrimų metu buvo vertintas papildomo gydymo sitagliptinu (100 mg kartą per parą) veiksmingumas ir saugumas. Vieno tyrimo metu sitagliptinu buvo papildytas gydymas vien metforminu, kito – gydymas vien pioglitazonu. Sitagliptinu ar placebo gydytų pacientų kūno svorio, palyginti su pradiniu, pokyčiai buvo panašūs. Šių klinikinių tyrimų metu sitagliptinu ar placebo gydytiems pacientams hipoglikemijos dažnis buvo panašus.

24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo metu buvo vertintas sitagliptino (100 mg kartą per parą) veiksmingumas ir saugumas tuo atveju, kai juo buvo papildytas gydymas vien glimepiridu arba glimepirido ir metformino deriniu. Gydymą vien glimepiridu ar glimepirido ir metformino deriniu papildžius sitagliptinu, reikšmingai pagerėjo glikemijos parametrai. Sitagliptinu, palyginti su placebo, gydytiems pacientams saikingai padidėjo kūno svoris.

26 savaičių trukmės placebo kontroliuotas klinikinis tyrimas buvo sudarytas siekiant įvertinti vieną kartą per parą vartojamos 100 mg sitagliptino dozės saugumą ir veiksmingumą, papildant juo gydymą pioglitazono ir metformino deriniu. Gydymo pioglitazono ir metformino deriniu papildymas sitagliptinu reikšmingai pagerino glikemijos parametrus. Sitagliptiną ir placebo vartojusių pacientų kūno masės pokytis nuo buvusios prieš pradedant tyrimą buvo panašus. Hipoglikemijos dažnis sitagliptiną ir placebo vartojusiems pacientams taip pat buvo panašus.

24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas buvo sudarytas siekiant įvertinti vieną kartą per parą vartojamos 100 mg sitagliptino dozės saugumą ir veiksmingumą, papildant juo gydymą insulinu (pastovia doze mažiausiai 10 savaičių) su metforminu arba be jo (mažiausiai 1 500 mg). Pacientams, vartojusiems mišrų insuliną, vidutinė paros dozė buvo 70,9 vieneto per parą. Pacientams, vartojusiems ne mišrų insuliną (vidutinės veikimo trukmės arba ilgo veikimo), vidutinė paros dozė buvo 44,3 vieneto per parą. Gydymo papildymas sitagliptinu lėmė reikšmingą glikemijos rodmenų pagerėjimą. Nė vienoje grupėje reikšmingų kūno masės pokyčių, lyginant su buvusiais prieš pradedant tyrimą, nebuvo.

24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo faktorialaus pradinio gydymo tyrimo metu pacientams, du kartus per parą vartojusiems 50 mg sitagliptino dozę kartu su metforminu (po 500 mg arba 1 000 mg 2 kartus per parą), reikšmingai pagerėjo glikemijos parametrai, palyginti su tiriamaisiais,

kuriems buvo taikyta monoterapija bet kuriuo iš minėtų vaistinių preparatų. Sitagliptino ir metformino deriniu gydytų pacientų kūno svorio sumažėjimas buvo panašus, kaip vartojusių vien metformino arba placebo. Tiriamųjų, vartojusių tik sitagliptino kūno svoris nepakito. Visų grupių tiriamiesiems hipoglikemijos dažnis buvo panašus.

**2 lentelė. HbA<sub>1c</sub> kiekio pokyčiai placebo kontroliuojamų monoterapijos ir sudėtinio gydymo tyrimų\* metu**

Tyrimas	Vidutinis pradinis HbA <sub>1c</sub> kiekis (%)	Vidutinis HbA <sub>1c</sub> kiekio (%) pokytis <sup>†</sup> , palyginti su pradiniu	Placebu koreguotas vidutinis HbA <sub>1c</sub> kiekio (%) pokytis <sup>†</sup> (95% PI)
<b>Monoterapijos metu</b>			
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą <sup>§</sup> (N = 193)	8	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,4)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą <sup>  </sup> (N = 229)	8	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1; -0,6)
<b>Sudėtinio gydymo metu</b>			
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą metforminu <sup>  </sup> (N = 453)	8	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,5)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą pioglitazonu <sup>  </sup> (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,5)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą glimepiridu <sup>  </sup> (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,3)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą glimepirido ir metformino deriniu <sup>  </sup> (N = 115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1; -0,7)
Sitagliptinas 100 mg kartą per parą, papildant juo gydymą pioglitazono ir metformino deriniu <sup>#</sup> (N = 152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0; -0,5)
Pradinis gydymas (du kartus per parą) <sup>  </sup> : sitagliptinas 50 mg ir metforminas 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8; -1,3)
Pradinis gydymas (du kartus per parą) <sup>  </sup> : sitagliptinas 50 mg ir metforminas 1 000 mg (N = 178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3; -1,8)

Tyrimas	Vidutinis pradinis HbA <sub>1c</sub> kiekis (%)	Vidutinis HbA <sub>1c</sub> kiekio (%) pokytis <sup>†</sup> , palyginti su pradiniu	Placebu koreguotas vidutinis HbA <sub>1c</sub> kiekio (%) pokytis <sup>†</sup> (95% PI)
Sitagliptinas 100 mg vieną kartą per parą, papildant juo tebevykstantį gydymą insulinu (+/- metforminas) <sup>‡</sup> (N = 305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡,¶</sup> (-0,7; -0,4)

\* Visi gydyti pacientai (*intention-to-treat* analizė)

<sup>†</sup> Mažiausių kvadratų vidurkiai koreguoti pagal ankstesnį antihiperглиkeminiį gydymą ir bazinę reikšmę

<sup>‡</sup> p<0,001 palyginti su placebo arba placebo ir sudėtinu gydymu

<sup>§</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) 18-ąją savaitę

<sup>||</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) 24-ąją savaitę.

<sup>#</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) 26-ąją savaitę.

<sup>||</sup> Mažiausių kvadratų vidurkiai koreguoti pagal gydymą metforminu pirmojo vizito metu (taip arba ne), pagal gydymą insulinu pirmojo vizito metu (mišrus insulinas, lyginant su nemišriu (vidutinės veikimo trukmės arba ilgo veikimo insulinas) ir bazinę reikšmę. Sąveikos pagal gydymo sluoksnius (metformino ir insulino vartojimas) nebuvo reikšmingos (p > 0,10).

24 savaičių aktyviu palyginamuoju vaistiniu preparatu (metforminu) kontroliuoto tyrimo tikslas buvo įvertinti sitagliptino 100 mg vieną kartą per parą dozės (N = 528) veiksmingumą ir saugumą, palyginus su metforminu (N = 522) pacientams, kuriems dieta ir fiziniai pratimai glikemijos pakankamai sureguliuoti nepavyksta ir kurie negavo antihiperглиkeminio gydymo (mažiausiai 4 mėnesius buvo negydomi). Vidutinė metformino dozė buvo 1 900 mg per parą. HbA<sub>1c</sub> sumažėjimas nuo vidutinio pradinio 7,2 % dydžio buvo -0,43 % vartojant sitagliptiną ir -0,57 % vartojant metforminą (analizė pagal protokolą). Bendras vertintų kaip su vaistiniu preparatu susijusių virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų dažnis sitagliptinu gydytiems pacientams buvo 2,7 %, palyginus su 12,6 % gydytiesiems metforminu. Hipoglikemijos dažnis gydymo grupėse reikšmingai nesiskyrė (sitagliptino 1,3 %, metformino 1,9 %). Kūno masė sumažėjo nuo pradinio dydžio abiejose grupėse (sitagliptino -0,6 kg, metformino -1,9 kg).

Tyrimu, kurio metu buvo lygintas papildomos kartą per parą vartojamos 100 mg sitagliptino dozės arba glipizido (sulfonilurėjos) veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems gydymo vien metforminu metu gliukozės kiekis kraujyje buvo kontroliuojamas nepakankamai, nustatyta, kad sitagliptinas HbA<sub>1c</sub> kiekį sumažino panašiai kaip glipizidas. Vidutinė glipizido paros dozė, kurią vartojo lyginamosios grupės tiriamieji, buvo 10 mg ir apytikriai 40 % pacientų visu tyrimo laikotarpiu reikėjo ≤ 5 mg paros dozės. Tačiau dėl nepakankamo veiksmingumo gydymą sitagliptinu nutraukė daugiau pacientų, negu gydymą glipizidu. Sitagliptino vartojusių pacientų kūno masė, palyginti su bazine, tyrimo metu reikšmingai sumažėjo, glipizido vartojusių pacientų - reikšmingai padidėjo (atitinkamai -1,5 kg ir +1,1 kg). Šio tyrimo metu insulino gamybos ir išskyrimo veiksmingumo žymuo, t. y., proinsulino ir insulino santykis, gydant sitagliptinu pagerėjo, o gydant glipizidu pablogėjo. Sitagliptino vartojusiems pacientams hipoglikemijos dažnis (4,9 %) buvo reikšmingai mažesnis negu vartojusiems glipizido (32 %).

24 savaičių trukmės placebo kontroliuotas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 660 pacientų, buvo skirtas įvertinti insuliną organizme tausojantį sitagliptino (100 mg vieną kartą per parą) veiksmingumą ir saugumą, paskyrus jį terapijos insulinu sustiprinimo laikotarpiu prie gydymo insulinu glarginu kartu su metforminu (mažiausiai 1500 mg) arba be jo. Prieš pradėdant tyrimą vidutinis HbA<sub>1c</sub> buvo 8,74 %, vidutinė insulino dozė – 37 TV per parą. Pacientai buvo išmokyti nusistatyti sau insulino glargino dozę remiantis gliukozės koncentracija nevalgius kraujyje iš įdurto piršto. 24-ąją savaitę sitagliptinu gydytiems pacientams kasdieninės insulino dozės padidėjimas buvo 19 TV per parą, o placebo gydytiems pacientams – 24 TV per parą. HbA<sub>1c</sub> sumažėjimas sitagliptino ir insulino deriniu (kartu su metforminu arba be jo) gydytiems pacientams buvo 1,31 %, palyginus su 0,87 % placebo ir insulino deriniu (kartu su metforminu arba be jo) gydytų pacientų, o skirtumas tarp jų yra -0,45 % (95 % PI: 0,60; 0,29). Hipoglikemijos dažnis sitagliptino ir insulino deriniu (kartu su metforminu arba be jo) gydytiems pacientams buvo 25,2 %, o placebo ir insulino deriniu (kartu su metforminu arba be jo) gydytiems pacientams - 36,8 %. Šį skirtumą iš esmės lėmė placebo grupės pacientų, patyrusių tris ar

daugiau hipoglikemijos epizodų, didesnė procentinė dalis (9,4 %, palyginus su 19,1 %). Sunkios hipoglikemijos dažnis nesiskyrė.

Su pacientais, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų sutrikimas, buvo atliktas klinikinis tyrimas, kurio metu palygintas sitagliptinas (25 mg ar 50 mg vieną kartą per parą dozė) su glipizidu (dozės nuo 2,5 mg iki 20 mg per parą). Šiame tyrime dalyvavusiems 423 pacientams buvo lėtinis inkstų veiklos sutrikimas (apytikriai apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis buvo mažesnis nei 50 ml/min). Nuo buvusio prieš pradedant tyrimą per 54 savaites HbA<sub>1c</sub> gydant sitagliptinu sumažėjo vidutiniškai -0,76 %, o gydant glipizidu -0,64 % (analizė “pagal protokolą”). Sitagliptino 25 mg ar 50 mg vieną kartą per parą dozių veiksmingumo ir saugumo pobūdis šiame tyrime iš esmės buvo panašus į stebėtą kituose monoterapijos tyrimuose, kuriuose dalyvavusių pacientų inkstų veikla buvo normali. Hipoglikemijos dažnis sitagliptino grupėje (6,2 %) buvo reikšmingai mažesnis, nei glipizido grupėje (17,0 %). Be to, kūno masės pokyčio nuo buvusio prieš pradedant tyrimą skirtumas tarp grupių taip pat buvo reikšmingas (sitagliptino grupėje -0,6 kg, o glipizido grupėje +1,2 kg).

Kitas klinikinis tyrimas, kurio metu buvo palyginta sitagliptino 25 mg vieną kartą per parą dozė su glipizido dozėmis nuo 2,5 mg iki 20 mg per parą, buvo atliktas su 129 GSIL sirgusiais ir dializuojamais pacientais. Nuo buvusio prieš pradedant tyrimą per 54 savaites HbA<sub>1c</sub> sumažėjo gydant sitagliptinu vidutiniškai -0,72 %, o gydant glipizidu -0,87 %. Sitagliptino 25 mg vieną kartą per parą dozės veiksmingumo ir saugumo pobūdis šiame tyrime iš esmės buvo panašus į stebėtą kituose monoterapijos tyrimuose, kuriuose dalyvavusių pacientų inkstų veikla buvo normali. Hipoglikemijos dažnis tarp gydymo grupių reikšmingai nesiskyrė (sitagliptino grupėje 6,3 %, glipizido – 10,8 %).

Kitame klinikiniam tyrime, kuriame dalyvavo 91 2-ojo tipo cukriniu diabetu ir lėtinis inkstų sutrikimu (KK < 50 ml/min) sirgęs pacientas, gydymo sitagliptino 25 mg ar 50 mg vieną kartą per parą doze saugumas ir toleravimas įprastai buvo panašus į placebo. Be to, po 12 savaičių vidutinis HbA<sub>1c</sub> (sitagliptino grupėje -0,59 %, o placebo grupėje -0,18 %) ir gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius (sitagliptino grupėje -25,5 mg/dl; placebo grupėje -3.0 mg/dl) sumažėjimas įprastai buvo panašus į stebėtą kituose monoterapijos tyrimuose, kuriuose dalyvavusių pacientų inkstų veikla buvo normali (žr. 5.2 skyrių).

Atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo TECOS ketinimo gydyti populiacijos dydis buvo 14671 pacientas, kurių HbA<sub>1c</sub> buvo nuo  $\geq 6,5$  iki 8,0 %, jie sirgo ŠK liga ir buvo gydomi sitagliptinu (7332) 100 mg per parą (arba 50 mg per parą, jeigu pradinis GFG buvo  $\geq 30$  ir  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) doze arba placebo (7339), kai abu preparatai buvo paskirti papildomai prie įprastos priežiūros, vykdytos pagal regioninius HbA<sub>1c</sub> ir širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių kontrolės standartus. Pacientai, kurių aGFG buvo  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, į šį tyrimą nebuvo įtraukiami. Tiriamojoje populiacijoje buvo įtraukti 2004 75 metų ir vyresni pacientai bei 3324 pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi (aGFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Šio tyrimo metu bendrasis apytikriai apskaičiuotas vidutinis (SN) HbA<sub>1c</sub> skirtumas tarp sitagliptino ir placebo grupių buvo 0,29 % (0,01), 95 % PI (-0,32; -0,27);  $p < 0,001$ .

Pagrindinė širdies ir kraujagyslių vertinamoji baigtis buvo sudėtinė, sudaryta iš kardiovaskulinės mirties, nemirtino miokardo infarkto, nemirtino insulto ar hospitalizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos pirmojo pasireiškimio. Papildomos širdies ir kraujagyslių vertinamosios baigtys buvo kardiovaskulinės mirties, nemirtino miokardo infarkto ar nemirtino insulto pirmasis pasireiškimas; pagrindinės vertinamosios baigties atskirų komponentų pirmasis pasireiškimas; mirtingumas dėl bet kokios priežasties; hospitalizacija dėl stazinio širdies nepakankamumo.

2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams po stebėsenos laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 3 metai, sitagliptinas, pridėtas prie įprastos priežiūros, sunkių nepageidaujimų širdies ir kraujagyslių reiškinų arba hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo rizikos nepadidino, palyginus su įprasta priežiūra be sitagliptino (3 lentelė).

**3 lentelė. Sudėtinių širdies ir kraujagyslių vertinamųjų baigčių ir svarbiausiųjų papildomų vertinamųjų baigčių dažniai**

	Sitagliptinas 100 mg		Placebas		Rizikos santykis (95 % PI)	p-vertė <sup>†</sup>
	N (%)	Dažnis per 100 paciento metų*	N (%)	Dažnis per 100 paciento metų*		
<b>Ketinio gydymo populiacijos analizė</b>						
<b>Pacientų skaičius</b>	7332		7339			
<b>Pagrindinė sudėtinė vertinamoji baigtis</b> (kardiovaskulinė mirtis, nemirtinas miokardo infarktas, nemirtinas insultas ar hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 – 1,08)	< 0,001
<b>Papildoma sudėtinė vertinamoji baigtis</b> (kardiovaskulinė mirtis, nemirtinas miokardo infarktas ar nemirtinas insultas)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 – 1,10)	< 0,001
<b>Papildomos vertinamosios baigtys</b>						
Kardiovaskulinė mirtis	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 – 1,19)	0,711
Visi miokardo infarktai (mirtini ir nemirtini)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 – 1,11)	0,487
Visi insultai (mirtini ir nemirtini)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 – 1,19)	0,760
Hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 – 1,16)	0,419
Mirtis dėl bet kokios priežasties	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 – 1,14)	0,875
Hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 – 1,20)	0,983

\* Dažnis per 100 paciento metų apskaičiuotas taip:  $100 \times$  (iš viso pacientų, patyrusių 1 ar daugiau reikšmingų tinkamų stebėsenos laikotarpiu per visą paciento metų stebėsenos laikotarpį).

<sup>†</sup> Remiantis Cox modeliu, suskirstant pagal regioną. Sudėtinių vertinamųjų baigčių p-vertės atitinka „neprastesnio“ tyrimo, kuriuo siekiama įrodyti, kad rizikos santykis yra mažesnis nei 1,3. Visų kitų vertinamųjų baigčių p-vertės atitinka rizikos santykio skirtumų testą.

<sup>‡</sup> Hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo analizė buvo pakoreguota pagal prieš pradėdant tyrimą buvusį širdies nepakankamumą.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įsipareigojimą pateikti Januvia rezultatus tyrimų su viena ar daugiau II tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų populiacijos pogrupių (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Sveikų tiriamųjų išgėrusių vieną 100 mg dozę, organizme sitagliptinas buvo greitai absorbuotas, didžiausia koncentracija plazmoje ( $T_{max}$  mediana) atsirado po 1 – 4 valandų, vidutinis sitagliptino AUC buvo 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ ,  $C_{max}$  – 950 nM. Absolūtus sitagliptino biologinis prieinamumas yra maždaug 87 %. Kadangi labai riebus maistas kartu vartojamo sitagliptino farmakokinetikai įtakos neturėjo, todėl Januvia galima gerti valgant arba nevalgus.

Sitagliptino AUC didėjo proporcingai dozei.  $C_{max}$  ir  $C_{24\text{val}}$  proporcingumas dozei nebuvo nustatytas ( $C_{max}$  didėjo daugiau negu proporcingai dozei,  $C_{24\text{val}}$  – mažiau negu proporcingai dozei).

### Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną vieną 100 mg sitagliptino dozę, sveikų žmonių organizme vidutinis pasiskirstymo tūris tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, yra maždaug 198 litrai. Sitagliptino kiekis, kuris laikinai prisijungia prie plazmos baltymų yra mažas (38 %).

### Biotransformacija

Sitagliptino metabolizuojama mažai, daugiausia jis pašalinamas su šlapimu nepakitęs. Maždaug 79 % sitagliptino išsiskiria su šlapimu nepakitusio preparato pavidalu.

Išgėrus žymėto [<sup>14</sup>C] sitagliptino dozę, maždaug 16 % radioaktyvumo buvo pašalinta su sitagliptino metabolitais. Buvo aptikti šešių metabolitų pėdsakai ir nesitikima, kad jie prisideda prie sitagliptino DPP-4 slopinamojo aktyvumo plazmoje. Tyrimai *in vitro* parodė, kad svarbiausias fermentas, atsakingas už ribotą sitagliptino metabolizmą yra CYP3A4, dalyvaujant ir CYP2C8.

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad sitagliptinas CYP izofermentų CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 bei 2B6 neslopina, o CYP3A4 ir CYP1A2 neindukuoja.

### Eliminacija

Iš sveikų asmenų, išgėrusių 100 mg žymėto [<sup>14</sup>C] sitagliptino dozę, organizmo maždaug 100 % radioaktyvumo išsiskyrė su išmatomis (13 %) bei šlapimu (87 %) per savaitę. Išgėrus 100 mg sitagliptino dozę, jo galutinės pusinės eliminacijos tariamasis periodas ( $t_{1/2}$ ) buvo 12,4 valandos. Vartojant kartotines dozes, sitagliptino organizme kaupiasi labai nedaug. Medikamento klirensas inkstuose buvo maždaug 350 ml/min.

Sitagliptinas šalinamas daugiausiai pro inkstus aktyvia sekrecija į kanalėlius. Sitagliptinas yra žmogaus organinių anijonų nešiklio-3 (angl. hOAT-3), kuris galbūt dalyvauja ir sitagliptino išsiskyrimo pro inkstus, substratas. Klinikinė hOAT-3 dalyvavimo sitagliptino pernašoje reikšmė nenustatyta. Be to, sitagliptinas yra ir glikoproteino P, irgi galinčio dalyvauti sitagliptino šalinime pro inkstus, substratas. Vis dėlto glikoproteino P inhibitorius ciklosporinas sitagliptino inkstų klirensą nemažina. Sitagliptinas nėra nešiklių OCT2, OAT1 ar PEPT1/2 substratas. *In vitro* gydymui reikšminga sitagliptino koncentracija OAT3 ( $IC_{50} = 160 \mu M$ ) ar glikoproteino P (iki  $250 \mu M$ ) vykdomos pernašos neslopino. Klinikinių tyrimų metu sitagliptinas šiek tiek veikė digoksino koncentraciją plazmoje, taigi, galėtų truputį slopinti glikoproteiną P.

### Ypatingos populiacijos

Sveikų žmonių ar pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, organizme sitagliptino farmakokinetika paprastai buvo panaši.

### Sutrikusi inkstų funkcija

Buvo atliktas vienos dozės atviras klinikinis tyrimas, kurio metu vertinta sumažintos sitagliptino dozės (50 mg) farmakokinetika pacientų, sergančių įvairaus sunkumo lėtiniu inkstų sutrikimu, organizme, palyginti su farmakokinetika sveikų kontrolinės grupės tiriamųjų organizme. Tyrime dalyvavo pacientai, kuriems buvo nustatytas lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, o taip pat pacientai, kuriems buvo GSIL ir kuriems buvo atliekamos hemodializės procedūros. Be to, inkstų funkcijos sutrikimo įtaka sitagliptino farmakokinetikai II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (įskaitant GSIL), buvo įvertinta populiacijų farmakokinetikos analizės metodu.

Lyginant su sveikais kontrolinės grupės tiriamaisiais, pacientams, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (GFG nuo  $\geq 60$  ml/min. iki  $< 90$  ml/min.) arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (GFG nuo  $\geq 45$  ml/min. iki  $< 60$  ml/min.), sitagliptino AUC plazmoje rodiklis buvo padidėjęs atitinkamai maždaug 1,2 karto ir 1,6 karto. Kadangi toks padidėjimo mastas nėra kliniškai reikšmingas, šiems pacientams dozės keisti nereikia.

Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas (GFG nuo  $\geq 30$  ml/min. iki  $< 45$  ml/min.), organizme sitagliptino AUC plazmoje rodiklis buvo padidėjęs maždaug 2 kartus, o pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų sutrikimas (GFG  $< 30$  ml/min.) ar kurie dėl GSIL buvo gydomi hemodialize, – maždaug 4 kartus. Hemodialize sitagliptino buvo pašalinta nedaug (13,5 % per 3-4 valandų hemodializę, kuri buvo pradėta, praėjus 4 val. po dozės pavartojimo). Norint pasiekti sitagliptino koncentraciją plazmoje panašią į tą, kuri susidaro pacientų, kurių inkstų veikla yra normali, organizme, pacientus, kuriems GFG yra  $< 45$  ml/min., rekomenduojama gydyti mažesnėmis dozėmis (žr. 4.2 skyrių).

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas (Child-Pugh rodmuo  $\leq 9$ ), Januvia dozės keisti nereikia. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas (Child-Pugh rodmuo  $> 9$ ), klinikinės gydymo patirties nėra. Vis dėlto nėra tikėtina, kad sunkus kepenų sutrikimas galėtų paveikti sitagliptino farmakokinetiką, nes daugiausiai vaistinio preparato pašalinama pro inkstus.

#### *Senyvi pacientai*

Dėl amžiaus dozės keisti nereikia. Remiantis populiacijų farmakokinetikos duomenų, gautų I ir II fazės tyrimų metu, analize, amžius sitagliptino farmakokinetikai klinikai reikšmingo poveikio nedarė. Pagyvenusių (65 - 80 metų) žmonių kraujo plazmoje sitagliptino koncentracija buvo maždaug 19 % didesnė nei jaunesnių asmenų.

#### *Vaikų populiacija*

Su vaikais klinikinių Januvia tyrimų neatlikta.

#### *Kitų grupių pacientai*

Dėl lyties, rasės ar kūno masės indekso (KMI) dozės keisti nereikia. Remiantis bendra I fazės farmakokinetikos tyrimų duomenų ir populiacijos farmakokinetikos duomenų, gautų I ir II fazės tyrimų metu, analize, minėti veiksniai klinikai reikšmingo poveikio sitagliptino farmakokinetikai neturėjo.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Toksinis poveikis graužikų inkstams ir kepenims pasireiškė tada, kai vaistinio preparato ekspozicija jų organizme buvo 58 kartus didesnė už atsirandančią žmogaus organizme. Poveikio nesukelianti ekspozicija graužikų organizme buvo 19 kartų didesnė už atsirandančią žmogaus organizme. Žiurkėms, kurių organizme medikamento ekspozicija buvo 67 kartus didesnė už atsirandančią žmogaus organizme, buvo priešakinių dantų pokyčių. Remiantis 14 savaičių trukmės tyrimais su žiurkėmis, šio poveikio nesukelianti ekspozicija buvo 58 kartus didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma. Šunims, kurių organizme ekspozicija buvo 23 kartus didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme, atsirado laikinų su gydymu susijusių fizinių simptomų. Kai kurie iš jų rodo toksinį poveikį nervų sistemai, pvz., kvėpavimas prasižiojus, seilėtekis, vėmimas baltomis putomis, ataksija, drebulys, aktyvumo sumažėjimas ir (arba) kuprota laikysena. Be to, histologiniu tyrimu nustatyta labai lengva ar lengva skeleto raumenų degeneracija, kai ekspozicija buvo maždaug 23 kartus didesnė už atsirandančią žmogaus organizme. Šio pokyčio nesukelianti ekspozicija buvo 6 kartus didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme.

Ikiklinikinių tyrimų metu sitagliptino genotoksinio poveikio nepastebėta. Pelėms sitagliptinas kancerogeninio poveikio nesukėlė. Žiurkėms, kurių organizme ekspozicija buvo 58 kartus didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme, dažniau atsirado kepenų adenoma ar karcinoma. Kadangi įrodyta, jog žiurkėms toksinis poveikis kepenims koreliuoja su kepenų naviko atsiradimu, todėl tikėtina, kad šis kepenų naviko padažnėjimas žiurkėms buvo antrinis dėl šios didelės dozės sukeliama lėtinio toksinio poveikio kepenims. Nemanoma, kad pastebėti navikiniai pokyčiai galėtų būti svarbūs gydant žmogų, nes saugumo ribos yra didelės (šių pokyčių nesukelianti ekspozicija yra 19 kartų didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme).

Nepageidaujamo poveikio žiurkių patelių ir patinėlių, sitagliptino vartojusių prieš poravimąsi ir poravimosi metu, vaisingumui nepastebėta.

Tyrimų su žiurkėmis metu nepageidaujamo poveikio vystymuisi prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiu nepastebėta.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų metu vaikingų žiurkių, kurių organizme ekspozicija buvo daugiau kaip 29 kartus didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme, vaisiui šiek tiek dažniau atsirado nuo vaistinio preparato priklausomų šonkaulių sklaidos trūkumų (ne visi šonkauliai, hipoplastiški ar banguoti šonkauliai). Toksinis poveikis vaikingoms triušių patelėms pasireiškė tada, kai jų organizme ekspozicija buvo daugiau kaip 29 kartus didesnė už atsirandančią terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme. Kadangi saugumo ribos yra plačios, todėl šie duomenys reikšmingos rizikos žmogaus reprodukcinei funkcijai nerodo. Žindymo laikotarpiu į žiurkių pieną patenka daug sitagliptino (koncentracijos piene ir plazmoje santykis yra 4:1).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)  
Bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas (E341)  
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)  
Magnio stearatas (E470b)  
Natrio stearilfumaratas

#### Plėvelė

Polivinilo alkoholis  
Makrogolis 3350  
Talkas (E553b)  
Titano dioksidas (E171)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Nepermatomos lizdinės plokštelės (PVC/PE/PVDC ir aliuminio). Pakuotėje yra 14, 28, 30, 56, 84, 90 ar 98 plėvele dengtos tabletės arba 50 plėvele dengtų tablečių perforuotoje dalomojoje lizdinėje plokštelėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.



## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMODATA**

Registravimo data 2007 m. kovo 21 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. vasario 23 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

### Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Shotton Lane, Cramlington  
Northumberland NE23 3JU  
Jungtinė Karalystė

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Januvia 25 mg plėvele dengtos tabletės  
Sitagliptinas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje tabletėje yra sitagliptino fosfato monohidrato, atitinkančio 25 mg sitagliptino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 plėvele dengtų tablečių  
28 plėvele dengtos tabletės  
30 plėvele dengtų tablečių  
56 plėvele dengtos tabletės  
84 plėvele dengtos tabletės  
90 plėvele dengtų tablečių  
98 plėvele dengtos tabletės  
50x1 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/07/383/001 14 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/07/383/002 28 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/07/383/019 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/07/383/003 56 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/07/383/004 84 plėvele dengtos tabletė  
EU/1/07/383/020 90 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/07/383/005 98 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/07/383/006 50x1 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Januvia 25 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Januvia 25 mg tabletės  
Sitagliptinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

MSD

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Januvia 50 mg plėvele dengtos tabletės  
Sitagliptinas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje tabletėje yra sitagliptino fosfato monohidrato, atitinkančio 50 mg sitagliptino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 plėvele dengtų tablečių  
28 plėvele dengtos tabletės  
30 plėvele dengtų tablečių  
56 plėvele dengtos tabletės  
84 plėvele dengtos tabletės  
90 plėvele dengtų tablečių  
98 plėvele dengtos tabletės  
50x1 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/07/383/007 14 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/07/383/008 28 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/07/383/021 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/07/383/009 56 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/07/383/010 84 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/07/383/022 90 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/07/383/011 98 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/07/383/012 50x1 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Januvia 50 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Januvia 50 mg tabletės  
Sitagliptinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

MSD

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Januvia 100 mg plėvele dengtos tabletės  
Sitagliptinas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje tabletėje yra sitagliptino fosfato monohidrato, atitinkančio 100 mg sitagliptino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 plėvele dengtų tablečių  
28 plėvele dengtos tabletės  
30 plėvele dengtų tablečių  
56 plėvele dengtos tabletės  
84 plėvele dengtos tabletės  
90 plėvele dengtų tablečių  
98 plėvele dengtos tabletės  
50x1 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/07/383/013 14 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/07/383/014 28 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/07/383/023 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/07/383/015 56 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/07/383/016 84 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/07/383/024 90 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/07/383/017 98 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/07/383/018 50x1 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Januvia 100 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Januvia 100 mg tabletės  
Sitagliptinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

MSD

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Januvia 25 mg plėvele dengtos tabletės** Sitagliptinas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Januvia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Januvia
3. Kaip vartoti Januvia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Januvia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Januvia ir kam jis vartojamas**

Januvia sudėtyje yra veikliosios medžiagos sitagliptino, kuris yra vaistų klasės, vadinamos DPP-4 inhibitoriais (dipeptidilpeptidazės-4 inhibitoriais), atstovas, kuris II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų kraujyje mažina cukraus kiekį.

Šis vaistas padeda padidinti insulino kiekį po valgio ir sumažina paties organizmo gaminamo cukraus kiekį.

Jūsų gydytojas skyrė šį vaistą, kad jis padėtų sumažinti cukraus kiekį kraujyje, kuris yra per didelis, nes sergate II tipo cukriniu diabetu. Šis vaistas gali būti vartojamas vienas arba kartu su kitais cukraus kiekį kraujyje mažinančiais vaistais (insulinu, metforminu, sulfonilurėjos preparatu ar gliazonais), kurių Jūs nuo cukrinio diabeto galbūt jau vartojate kartu vykdydami mitybos ir fizinių pratimų programą.

Kas yra II tipo cukrinis diabetas?

II tipo cukrinis diabetas yra būklė, kai Jūsų organizmas gamina nepakankamai insulino, o tas insulinas, kurį Jūsų organizmas pagamina, neveikia taip gerai, kaip turėtų veikti. Be to, Jūsų organizmas gamina per daug cukraus. Kai taip atsitinka, kraujyje jo (t.y. gliukozės) padaugėja. Tai gali sukelti sunkius sveikatos sutrikimus, įskaitant širdies ligas, inkstų ligas, aklumą ar galūnių amputaciją (nupjovimą).

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Januvia**

**Januvia vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija sitagliptinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pastebėta, kad kai kurie Januvia vartoję pacientai susirgo kasos uždegimu (pankreatitu) (žr. 4 skyrių).



Jeigu Jums netikėtai ant odos susidaro pūslių, tai gali būti pūsliniu pemfigoidu vadinamos būklės požymis. Gydytojas gali Jums nurodyti nutraukti Januvia vartojimą.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra:

- kasos liga (pavyzdžiui, pankreatitas);
- tulžies akmenys, priklausomybė nuo alkoholio ar labai daug trigliceridų (tam tikros rūšies riebalų) kraujyje. Šie susirgimai gali padidinti tikimybę susirgti pankreatitu (žiūrėkite 4 skyrių);
- I tipo cukrinis diabetas;
- diabetinė ketoacidozė (diabeto komplikacija, kuomet labai padidėja cukraus kiekis kraujyje, greitai krenta kūno svoris, atsiranda pykinimas arba vėmimas);
- bet koks esamas ar buvęs inkstų sutrikimas;
- alerginė reakcija į Januvia (žr. 4 skyrių).

Nėra tikėtina, kad šis vaistas pernelyg sumažintų cukraus kiekį kraujyje, nes jis neveikia, kuomet cukraus kraujyje yra mažai. Vis dėlto jeigu šį vaistą vartojate kartu su sulfonilurėjos dariniu arba insulinu, gali per daug sumažėti cukraus kiekis kraujyje (pasireikšti hipoglikemija). Gydytojas gali sumažinti vartojamo sulfonilurėjos darinio arba insulino dozę.

### **Vaikams ir paaugliams**

Jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams šio vaisto vartoti negalima. Ar šis vaistas yra saugus ir veiksmingas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nėra žinoma.

### **Kiti vaistai ir Januvia**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba nesate dėl to tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite savo gydytojui, jei vartojate digoksiną (tai vaistas, skiriamas nereguliariam širdies plakimui ir kitiems širdies veiklos sutrikimams gydyti). Kol vartosite Januvia, gali reikėti patikrinti digoksino koncentraciją Jūsų kraujyje.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumo metu šio vaisto vartoti negalima.

Ar šis vaistas patenka į motinos pieną, nežinoma. Jei maitinate krūtimi ar planuojate tai daryti, šio vaisto vartoti negalite.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Januvia gebėjimo vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau buvo pastebėtas galvos svaigimas ir mieguistumas, galintys paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Šį vaistą vartojant kartu su vaistais, vadinamais sulfonilurėjos dariniais, arba kartu su insulinu gali pasireikšti hipoglikemija, kuri gali pakenkti gebėjimui vairuoti, valdyti mechanizmus arba dirbti, kai nėra saugios atamos kojoms.

## **3. Kaip vartoti Januvia**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprastai rekomenduojama dozė yra:

- viena 100 mg plėvele dengta tabletė
- vieną kartą per parą

– vartoti per burną

Jeigu sergate inkstų ligomis, gydytojas gali Jums paskirti mažesnę dozę (pvz., 25 mg ar 50 mg).

Jūs galite šį vaistą vartoti nebūtinai valgio metu.

Jūsų gydytojas Jums gali paskirti šį vaistą vartoti vieną arba kartu su kitais cukraus kiekį kraujyje mažinančiais vaistais.

Tinkama mityba ir fiziniai pratimai gali padėti Jūsų organizmui geriau panaudoti kraujyje esantį cukrų. Vartojant Januvia yra labai svarbu ir toliau maitintis ir sportuoti, kaip rekomendavo Jūsų gydytojas.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Januvia dozę?**

Jei išgėrėte didesnę šio vaisto dozę, nei gydytojo skirta, nedelsdami susisieki su savo gydytoju.

#### **Pamiršus pavartoti Januvia**

Jei pamiršote išgerti vaisto dozę, gerkite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite. Jei nepamirštinėte iki kol bus atėjęs kitos dozės vartojimo laikas, pamirštąją dozę praleiskite ir kitas dozes gerkite įprastu metu. Dvigubos šio vaisto dozės vartoti negalima.

#### **Nustojus vartoti Januvia**

Gerkit šį vaistą tiek laiko, kiek skyrė Jūsų gydytojas, nes tai padės toliau palaikyti normalų cukraus kiekį kraujyje. Nenustokite vartoję šio vaisto, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pastebėję bet kurį iš žemiau išvardintų sunkių šalutinių poveikių, Januvia NEBEVARTOKITE bei nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją:

- stiprus nepraeinantis pilvo skausmas (skrandžio srityje), kuris gali plisti į nugarą, lydymas pykinimo ar vėmimo arba be to, nes tai galėtų būti kasos uždegimo (pankreatito) požymiai.

Jeigu Jums pasireiškė sunki alerginė reakcija (dažnis nežinomas), įskaitant išbėrimą, dilgėlinę, pūsleles ant odos ar odos lupimąsi bei veido, lūpų, liežuvio ir gerklės patinimą, kuris gali pasunkinti kvėpavimą arba rijimą, šio vaisto nebevartokite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali Jums paskirti vaistų alerginei reakcijai gydyti ir kitų vaistų nuo cukrinio diabeto.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems ligoniams, kuriems gydymas metforminu buvo papildytas sitagliptinu:

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų): mažas cukraus kiekis kraujyje, pykinimas, pilvo pūtimas, vėmimas.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų): skrandžio skausmas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, mieguistumas.

Kai kuriems sitagliptino ir metformino derinį pradėjusiems vartoti ligoniams atsirado įvairaus pobūdžio nemalonūs pojūčiai skrandyje (dažni sutrikimai).

Kai kuriems sitagliptino kartu su sulfonilurėjos dariniu ir metforminu vartojusiems ligoniams pasireiškęs šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų): mažas cukraus kiekis kraujyje.

Dažnas: vidurių užkietėjimas.

Kai kuriems sitagliptino kartu su pioglitazonu vartojusiems ligoniams pasireiškęs šalutinis poveikis  
Dažnas: vidurių pūtimas, rankų ar pėdų patinimas.

Kai kuriems sitagliptino kartu su pioglitazonu ir metforminu vartojusiems ligoniams pasireiškęs šalutinis poveikis  
Dažnas: rankų arba kojų patinimas.

Kai kuriems sitagliptino kartu su insulinu (kartu su metforminu arba be jo) vartojusiems ligoniams pasireiškęs šalutinis poveikis  
Dažnas: gripas.  
Nedažnas: burnos džiūvimas.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems ligoniams, klinikinių tyrimų metu arba po vaisto registracijos vartojusiems sitagliptino vieno ir (arba) kartu su kitais vaistais nuo diabeto:  
Dažnas: mažas cukraus kiekis kraujyje, galvos skausmas, viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga, užsikimšusi arba varvanti nosis ir kartu gerklės skausmas, osteoartritas, rankos ar kojos skausmas.  
Nedažnas: galvos svaigimas, vidurių užkietėjimas, niežulys.  
Retas: sumažėjęs trombocitų skaičius.  
Dažnis nežinomas: inkstų veiklos sutrikimai (kartais prireikė dializės), vėmimas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, nugaros skausmas, intersticinė plaučių liga, pūslinis pemfigoidas (tam tikro tipo pūslių susidarymas ant odos).

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Januvia**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po "EXP" nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Januvia sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra sitagliptinas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra sitagliptino fosfato monohidrato, atitinkančio 25 mg sitagliptino.
- Pagalbinės medžiagos. Tabletės šerdyje yra mikrokristalinės celiuliozės (E460), bevandenio kalcio-vandenilio fosfato (E341), kroskarmeliozės natrio druskos (E468), magnio stearato (E470b) ir natrio stearilfumarato. Tabletės plėvelėje yra polivinilo alkoholio, makrogolio 3350, talko (E553b), titano dioksido (E171), raudonojo geležies oksido (E172) ir geltonojo geležies oksido (E172).

## Januvia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Apvali, rausva, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra žyma “221”.

Nepermatomos lizdinės plokštelės (PVC/PE/PVDC ir aliuminio). Pakuotėje yra 14, 28, 30, 56, 84, 90 ar 98 plėvele dengtos tabletės arba 50 plėvele dengtų tablečių perforuotoje dalomojoje lizdinėje plokštelėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

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

### Gamintojas

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Shotton Lane, Cramlington  
Northumberland NE23 3JU  
Jungtinė Karalystė

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### 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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Januvia 50 mg plėvele dengtos tabletės** Sitagliptinas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Januvia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Januvia
3. Kaip vartoti Januvia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Januvia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Januvia ir kam jis vartojamas**

Januvia sudėtyje yra veikliosios medžiagos sitagliptino, kuris yra vaistų klasės, vadinamos DPP-4 inhibitoriais (dipeptidilpeptidazės-4 inhibitoriais), atstovas, kuris II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų kraujyje mažina cukraus kiekį.

Šis vaistas padeda padidinti insulino kiekį po valgio ir sumažina paties organizmo gaminamo cukraus kiekį.

Jūsų gydytojas skyrė šį vaistą, kad jis padėtų sumažinti cukraus kiekį kraujyje, kuris yra per didelis, nes sergate II tipo cukriniu diabetu. Šis vaistas gali būti vartojamas vienas arba kartu su kitais cukraus kiekį kraujyje mažinančiais vaistais (insulinu, metforminu, sulfonilurėjos preparatu ar glitazonais), kurių Jūs nuo cukrinio diabeto galbūt jau vartojate kartu vykdydami mitybos ir fizinių pratimų programą.

Kas yra II tipo cukrinis diabetas?

II tipo cukrinis diabetas yra būklė, kai Jūsų organizmas gamina nepakankamai insulino, o tas insulinas, kurį Jūsų organizmas pagamina, neveikia taip gerai, kaip turėtų veikti. Be to, Jūsų organizmas gamina per daug cukraus. Kai taip atsitinka, kraujyje jo (t.y. gliukozės) padaugėja. Tai gali sukelti sunkius sveikatos sutrikimus, įskaitant širdies ligas, inkstų ligas, aklumą ar galūnių amputaciją (nupjovimą).

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Januvia**

**Januvia vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija sitagliptinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pastebėta, kad kai kurie Januvia vartoję pacientai susirgo kasos uždegimu (pankreatitu) (žr. 4 skyrių).

Jeigu Jums netikėtai ant odos susidaro pūslių, tai gali būti pūsliniu pemfigoidu vadinamos būklės požymis. Gydytojas gali Jums nurodyti nutraukti Januvia vartojimą.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra:

- kasos liga (pavyzdžiui, pankreatitas)
- tulžies akmenys, priklausomybė nuo alkoholio ar labai daug trigliceridų (tam tikros rūšies riebalų) kraujyje. Šie susirgimai gali padidinti tikimybę susirgti pankreatitu (žiūrėkite 4 skyrių);
- I tipo cukrinis diabetas;
- diabetinė ketoacidozė (diabeto komplikacija, kuomet labai padidėja cukraus kiekis kraujyje, greitai krenta kūno svoris, atsiranda pykinimas arba vėmimas);
- bet koks esamas ar buvęs inkstų sutrikimas;
- alerginė reakcija į Januvia (žr. 4 skyrių).

Nėra tikėtina, kad šis vaistas pernelyg sumažintų cukraus kiekį kraujyje, nes jis neveikia, kuomet cukraus kraujyje yra mažai. Vis dėlto jeigu šį vaistą vartojate kartu su sulfonilurėjos dariniu arba insulinu, gali per daug sumažėti cukraus kiekis kraujyje (pasireikšti hipoglikemija). Gydytojas gali sumažinti vartojamo sulfonilurėjos darinio arba insulino dozę.

### **Vaikams ir paaugliams**

Jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams šio vaisto vartoti negalima. Ar šis vaistas yra saugus ir veiksmingas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nėra žinoma.

### **Kiti vaistai ir Januvia**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba nesate dėl to tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite savo gydytojui, jei vartojate digoksiną (tai vaistas, skiriamas nereguliariam širdies plakimui ir kitiems širdies veiklos sutrikimams gydyti). Kol vartosite Januvia, gali reikėti patikrinti digoksino koncentraciją Jūsų kraujyje.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumo metu šio vaisto vartoti negalima.

Ar šis vaistas patenka į motinos pieną, nežinoma. Jei maitinate krūtimi ar planuojate tai daryti, šio vaisto vartoti negalite.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Januvia gebėjimo vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau buvo pastebėtas galvos svaigimas ir mieguistumas, galintys paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Šį vaistą vartojant kartu su vaistais, vadinamais sulfonilurėjos dariniais, arba kartu su insulinu gali pasireikšti hipoglikemija, kuri gali pakenkti gebėjimui vairuoti, valdyti mechanizmus arba dirbti, kai nėra saugios atamos kojoms.

## **3. Kaip vartoti Januvia**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprastai rekomenduojama dozė yra:

- viena 100 mg plėvele dengta tabletė
- vieną kartą per parą

– vartoti per burną

Jeigu sergate inkstų ligomis, gydytojas gali Jums paskirti mažesnę dozę (pvz., 25 mg ar 50 mg).

Jūs galite šį vaistą vartoti nebūtinai valgio metu.

Jūsų gydytojas Jums gali paskirti šį vaistą vartoti vieną arba kartu su kitais cukraus kiekį kraujyje mažinančiais vaistais.

Tinkama mityba ir fiziniai pratimai gali padėti Jūsų organizmui geriau panaudoti kraujyje esantį cukrų. Vartojant Januvia yra labai svarbu ir toliau maitintis ir sportuoti, kaip rekomendavo Jūsų gydytojas.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Januvia dozę?**

Jei išgėrėte didesnę šio vaisto dozę, nei gydytojo skirta, nedelsdami susisieki su savo gydytoju.

### **Pamiršus pavartoti Januvia**

Jei pamiršote išgerti vaisto dozę, gerkite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite. Jei nepamiršote iki kol bus atėjęs kitos dozės vartojimo laikas, pamirštąją dozę praleiskite ir kitas dozes gerkite įprastu metu. Dvigubos šio vaisto dozės vartoti negalima.

### **Nustojus vartoti Januvia**

Gerkit šį vaistą tiek laiko, kiek skyrė Jūsų gydytojas, nes tai padės toliau palaikyti normalų cukraus kiekį kraujyje. Nenustokite vartoję šio vaisto, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pastebėję bet kurį iš žemiau išvardintų sunkių šalutinių poveikių, Januvia NEBEVARTOKITE bei nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją:

- stiprus nepraeinantis pilvo skausmas (skrandžio srityje), kuris gali plisti į nugarą, lydymas pykinimo ar vėmimo arba be to, nes tai galėtų būti kasos uždegimo (pankreatito) požymiai.

Jeigu Jums pasireiškė sunki alerginė reakcija (dažnis nežinomas), įskaitant išbėrimą, dilgėlinę, pūsleles ant odos ar odos lupimąsi bei veido, lūpų, liežuvio ir gerklės patinimą, kuris gali pasunkinti kvėpavimą arba rijimą, šio vaisto nebevertokite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali Jums paskirti vaistų alerginei reakcijai gydyti ir kitų vaistų nuo cukrinio diabeto.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems ligoniams, kuriems gydymas metforminu buvo papildytas sitagliptinu

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų): mažas cukraus kiekis kraujyje, pykinimas, pilvo pūtimas, vėmimas.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų): skrandžio skausmas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, mieguistumas.

Kai kuriems sitagliptino ir metformino derinį pradėjusiems vartoti ligoniams atsirado įvairaus pobūdžio nemalonūs pojūčiai skrandyje (dažni sutrikimai).

Kai kuriems sitagliptino kartu su sulfonilurėjos dariniu ir metforminu vartojusiems ligoniams pasireiškęs šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų): mažas cukraus kiekis kraujyje.

Dažnas: vidurių užkietėjimas.



Kai kuriems sitagliptino kartu su pioglitazonu vartojusiems ligoniams pasireiškęs šalutinis poveikis  
Dažnas: vidurių pūtimas, rankų ar pėdų patinimas.

Kai kuriems sitagliptino kartu su pioglitazonu ir metforminu vartojusiems ligoniams pasireiškęs šalutinis poveikis  
Dažnas: rankų arba kojų patinimas.

Kai kuriems sitagliptino kartu su insulinu (kartu su metforminu arba be jo) vartojusiems ligoniams pasireiškęs šalutinis poveikis  
Dažnas: gripas.  
Nedažnas: burnos džiūvimas.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems ligoniams, klinikinių tyrimų metu arba po vaisto registracijos vartojusiems sitagliptino vieno ir (arba) kartu su kitais vaistais nuo diabeto:  
Dažnas: mažas cukraus kiekis kraujyje, galvos skausmas, viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga, užsikimšusi arba varvanti nosis ir kartu gerklės skausmas, osteoartritas, rankos ar kojos skausmas.  
Nedažnas: galvos svaigimas, vidurių užkietėjimas, niežulys.  
Retas: sumažėjęs trombocitų skaičius.  
Dažnis nežinomas: inkstų veiklos sutrikimai (kartais prireikė dializės), vėmimas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, nugaros skausmas, intersticinė plaučių liga, pūslinis pemfigoidas (tam tikro tipo pūslių susidarymas ant odos).

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Januvia**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po "EXP" nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Januvia sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra sitagliptinas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra sitagliptino fosfato monohidrato, atitinkančio 50 mg sitagliptino.
- Pagalbinės medžiagos. Tabletės šerdyje yra mikrokristalinės celiuliozės (E460), bevandenio kalcio-vandenilio fosfato (E341), kroskarmeliozės natrio druskos (E468), magnio stearato (E470b) ir natrio stearilfumarato. Tabletės plėvelėje yra polivinilo alkoholio, makrogolio 3350, talko (E553b), titano dioksido (E171), raudonojo geležies oksido (E172) ir geltonojo geležies oksido (E172).

## Januvia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Apvali, šviesiai smėlinės spalvos, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra žyma “112”.

Nepermatomos lizdinės plokštelės (PVC/PE/PVDC ir aliuminio). Pakuotėje yra 14, 28, 30, 56, 84, 90 ar 98 plėvele dengtos tabletės arba 50 plėvele dengtų tablečių perforuotoje dalomojoje lizdinėje plokštelėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

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

### Gamintojas

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Shotton Lane, Cramlington  
Northumberland NE23 3JU  
Jungtinė Karalystė

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### 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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Januvia 100 mg plėvele dengtos tabletės** Sitagliptinas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Januvia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Januvia
3. Kaip vartoti Januvia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Januvia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Januvia ir kam jis vartojamas**

Januvia sudėtyje yra veikliosios medžiagos sitagliptino, kuris yra vaistų klasės, vadinamos DPP-4 inhibitoriais (dipeptidilpeptidazės-4 inhibitoriais), atstovas, kuris II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų kraujyje mažina cukraus kiekį.

Šis vaistas padeda padidinti insulino kiekį po valgio ir sumažina paties organizmo gaminamo cukraus kiekį.

Jūsų gydytojas skyrė šį vaistą, kad jis padėtų sumažinti cukraus kiekį kraujyje, kuris yra per didelis, nes sergate II tipo cukriniu diabetu. Šis vaistas gali būti vartojamas vienas arba kartu su kitais cukraus kiekį kraujyje mažinančiais vaistais (insulinu, metforminu, sulfonilurėjos preparatu ar glitazonais), kurių Jūs nuo cukrinio diabeto galbūt jau vartojate kartu vykdydami mitybos ir fizinių pratimų programą.

Kas yra II tipo cukrinis diabetas?

II tipo cukrinis diabetas yra būklė, kai Jūsų organizmas gamina nepakankamai insulino, o tas insulinas, kurį Jūsų organizmas pagamina, neveikia taip gerai, kaip turėtų veikti. Be to, Jūsų organizmas gamina per daug cukraus. Kai taip atsitinka, kraujyje jo (t.y. gliukozės) padaugėja. Tai gali sukelti sunkius sveikatos sutrikimus, įskaitant širdies ligas, inkstų ligas, aklumą ar galūnių amputaciją (nupjovimą).

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Januvia**

**Januvia vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija sitagliptinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pastebėta, kad kai kurie Januvia vartoję pacientai susirgo kasos uždegimu (pankreatitu) (žr. 4 skyrių).

Jeigu Jums netikėtai ant odos susidaro pūslių, tai gali būti pūsliniu pemfigoidu vadinamos būklės požymis. Gydytojas gali Jums nurodyti nutraukti Januvia vartojimą.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra:

- kasos liga (pavyzdžiui, pankreatitas)
- tulžies akmenys, priklausomybė nuo alkoholio ar labai daug trigliceridų (tam tikros rūšies riebalų) kraujyje. Šie susirgimai gali padidinti tikimybę susirgti pankreatitu (žiūrėkite 4 skyrių);
- I tipo cukrinis diabetas;
- diabetinė ketoacidozė (diabeto komplikacija, kuomet labai padidėja cukraus kiekis kraujyje, greitai krenta kūno svoris, atsiranda pykinimas arba vėmimas);
- bet koks esamas ar buvęs inkstų sutrikimas;
- alerginė reakcija į Januvia (žr. 4 skyrių).

Nėra tikėtina, kad šis vaistas pernelyg sumažintų cukraus kiekį kraujyje, nes jis neveikia, kuomet cukraus kraujyje yra mažai. Vis dėlto jeigu šį vaistą vartojate kartu su sulfonilurėjos dariniu arba insulinu, gali per daug sumažėti cukraus kiekis kraujyje (pasireikšti hipoglikemija). Gydytojas gali sumažinti vartojamo sulfonilurėjos darinio arba insulino dozę.

### **Vaikams ir paaugliams**

Jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams šio vaisto vartoti negalima. Ar šis vaistas yra saugus ir veiksmingas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nėra žinoma.

### **Kiti vaistai ir Januvia**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba nesate dėl to tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite savo gydytojui, jei vartojate digoksiną (tai vaistas, skiriamas nereguliariam širdies plakimui ir kitiems širdies veiklos sutrikimams gydyti). Kol vartosite Januvia, gali reikėti patikrinti digoksino koncentraciją Jūsų kraujyje.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumo metu šio vaisto vartoti negalima.

Ar šis vaistas patenka į motinos pieną, nežinoma. Jei maitinate krūtimi ar planuojate tai daryti, šio vaisto vartoti negalite.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Januvia gebėjimo vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau buvo pastebėtas galvos svaigimas ir mieguistumas, galintys paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Šį vaistą vartojant kartu su vaistais, vadinamais sulfonilurėjos dariniais, arba kartu su insulinu gali pasireikšti hipoglikemija, kuri gali pakenkti gebėjimui vairuoti, valdyti mechanizmus arba dirbti, kai nėra saugios atamos kojomis.

## **3. Kaip vartoti Januvia**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprastai rekomenduojama dozė yra:

- viena 100 mg plėvele dengta tabletė
- vieną kartą per parą

– vartoti per burną

Jeigu sergate inkstų ligomis, gydytojas gali Jums paskirti mažesnę dozę (pvz., 25 mg ar 50 mg).

Jūs galite šį vaistą vartoti nebūtinai valgio metu.

Jūsų gydytojas Jums gali paskirti šį vaistą vartoti vieną arba kartu su kitais cukraus kiekį kraujyje mažinančiais vaistais.

Tinkama mityba ir fiziniai pratimai gali padėti Jūsų organizmui geriau panaudoti kraujyje esantį cukrų. Vartojant Januvia yra labai svarbu ir toliau maitintis ir sportuoti, kaip rekomendavo Jūsų gydytojas.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Januvia dozę?**

Jei išgėrėte didesnę šio vaisto dozę, nei gydytojo skirta, nedelsdami susisieki su savo gydytoju.

#### **Pamiršus pavartoti Januvia**

Jei pamiršote išgerti vaisto dozę, gerkite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite. Jei nepamirštinėte iki kol bus atėjęs kitos dozės vartojimo laikas, pamirštąją dozę praleiskite ir kitas dozes gerkite įprastu metu. Dvigubos šio vaisto dozės vartoti negalima.

#### **Nustojus vartoti Januvia**

Gerkit šį vaistą tiek laiko, kiek skyrė Jūsų gydytojas, nes tai padės toliau palaikyti normalų cukraus kiekį kraujyje. Nenustokite vartoję šio vaisto, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pastebėję bet kurį iš žemiau išvardintų sunkių šalutinių poveikių, Januvia NEBEVARTOKITE bei nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją:

- stiprus nepraeinantis pilvo skausmas (skrandžio srityje), kuris gali plisti į nugarą, lydymas pykinimo ar vėmimo arba be to, nes tai galėtų būti kasos uždegimo (pankreatito) požymiai.

Jeigu Jums pasireiškė sunki alerginė reakcija (dažnis nežinomas), įskaitant išbėrimą, dilgėlinę, pūsleles ant odos ar odos lupimąsi bei veido, lūpų, liežuvio ir gerklės patinimą, kuris gali pasunkinti kvėpavimą arba rijimą, šio vaisto nebevartokite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali Jums paskirti vaistų alerginei reakcijai gydyti ir kitų vaistų nuo cukrinio diabeto.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems ligoniams, kuriems gydymas metforminu buvo papildytas sitagliptinu:

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų): mažas cukraus kiekis kraujyje, pykinimas, pilvo pūtimas, vėmimas.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų): skrandžio skausmas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, mieguistumas.

Kai kuriems sitagliptino ir metformino derinį pradėjusiems vartoti ligoniams atsirado įvairaus pobūdžio nemalonūs pojūčiai skrandyje (dažni sutrikimai).

Kai kuriems sitagliptino kartu su sulfonilurėjos dariniu ir metforminu vartojusiems ligoniams pasireiškęs šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų): mažas cukraus kiekis kraujyje.

Dažnas: vidurių užkietėjimas.

Kai kuriems sitagliptino kartu su pioglitazonu vartojusiems ligoniams pasireiškęs šalutinis poveikis  
Dažnas: vidurių pūtimas, rankų ar pėdų patinimas.

Kai kuriems sitagliptino kartu su pioglitazonu ir metforminu vartojusiems ligoniams pasireiškęs šalutinis poveikis  
Dažnas: rankų arba kojų patinimas.

Kai kuriems sitagliptino kartu su insulinu (kartu su metforminu arba be jo) vartojusiems ligoniams pasireiškęs šalutinis poveikis  
Dažnas: gripas.  
Nedažnas: burnos džiūvimas.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs kai kuriems ligoniams, klinikinių tyrimų metu arba po vaisto registracijos vartojusiems sitagliptino vieno ir (arba) kartu su kitais vaistais nuo diabeto:  
Dažnas: mažas cukraus kiekis kraujyje, galvos skausmas, viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga, užsikimšusi arba varvanti nosis ir kartu gerklės skausmas, osteoartritas, rankos ar kojos skausmas.  
Nedažnas: galvos svaigimas, vidurių užkietėjimas, niežulys.  
Retas: sumažėjęs trombocitų skaičius.  
Dažnis nežinomas: inkstų veiklos sutrikimai (kartais prireikė dializės), vėmimas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, nugaros skausmas, intersticinė plaučių liga, pūslinis pemfigoidas (tam tikro tipo pūslių susidarymas ant odos).

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Januvia**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po "EXP" nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Januvia sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra sitagliptinas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra sitagliptino fosfato monohidrato, atitinkančio 100 mg sitagliptino.
- Pagalbinės medžiagos. Tabletės šerdyje yra mikrokristalinės celiuliozės (E460), bevandenio kalcio-vandenilio fosfato (E341), kroskarmeliozės natrio druskos (E468), magnio stearato (E470b) ir natrio stearilfumarato. Tabletės plėvelėje yra polivinilo alkoholio, makrogolio 3350, talko (E553b), titano dioksido (E171), raudonojo geležies oksido (E172) ir geltonojo geležies oksido (E172).

## Januvia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Apvali, rusvai gelsva, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra žyma “277”.

Nepermatomos lizdinės plokštelės (PVC/PE/PVDC ir aliuminio). Pakuotėje yra 14, 28, 30, 56, 84, 90 ar 98 plėvele dengtos tabletės arba 50 plėvele dengtų tablečių perforuotoje dalomojoje lizdinėje plokštelėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

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

### Gamintojas

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Shotton Lane, Cramlington  
Northumberland NE23 3JU  
Jungtinė Karalystė

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### 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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.