

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tesavel 25 mg filmdoboz
Tesavel 50 mg filmdoboz
Tesavel 100 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Tesavel 25 mg filmdoboz

25 mg szitagliptinnel megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrát tablettaként.

Tesavel 50 mg filmdoboz

50 mg szitagliptinnel megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrát tablettaként.

Tesavel 100 mg filmdoboz

100 mg szitagliptinnel megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrát tablettaként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz (tabletták).

Tesavel 25 mg filmdoboz

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

Tesavel 50 mg filmdoboz

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

Tesavel 100 mg filmdoboz

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

monoterápiában

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

kettős orális terápiában, a következő szerekkel kombinálva

- metforminnal kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett egyedül metformint alkalmazva a glikémiás kontroll nem megfelelő.
- szulfonilureával kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett egyedül a szulfonilurea maximális tolerált adagja nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt, és a metformin ellenjavallatok vagy intolerancia miatt nem alkalmazható.

- peroxiszóma-proliferátor aktiválta receptor gamma (PPAR γ)-agonistával (pl. tiazolidindion), ha a PPAR γ -agonista alkalmazása helyénvaló, és ha a diéta és testmozgás mellett a PPAR γ -agonista nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt.

hármashoz oralis terápiában, a következő szerekkel kombinálva

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

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az adag 100 mg szitagliptin, naponta egyszer. Metforminnal és/vagy PPAR γ -agonistával együttesen alkalmazva, a metformin és/vagy a PPAR γ -agonista dózisát változtatlanul kell hagyni, és a Tesavelt a gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni.

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

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

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

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

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

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

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

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

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

Májkárosodás

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

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

Idősek

A dózis életkor alapján történő módosítására nincs szükség.

Gyermekek és serdülők

A nem kielégítő hatásosságra való tekintettel a szitagliptin 10 – 17 éves gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található. A szitagliptint 10 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem vizsgálták.

Az alkalmazás módja

A Tesavel étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

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

Acut pancreatitis

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

Hipoglikémia a gyógyszer egyéb antihyperglikémiás gyógyszerekkel kombinációban való alkalmazása esetén

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

Vesekárosodás

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

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

Túlérzékenységi reakciók

Szitagliptinnel kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően súlyos túlérzékenységi reakciókat jelentettek. E reakciók közé tartoznak az anafilaxia, angioödéma és exfoliatív bőrelváltozások, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát. E reakciók a kezelés megkezdését követő első 3 hónapon belül – egyes jelentések szerint az első adagot követően – alakultak ki. Amennyiben túlérzékenységi

reakció gyanúja merül fel, a Tesavel szedését abba kell hagyni. Meg kell állapítani a reakció egyéb lehetséges okait, és a diabetes kezelésének más módját kell megkezdni.

Bullosus pemphigoid

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

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a szitagliptinre

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

Az *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a szitagliptin korlátozott metabolizmusáért elsődlegesen a CYP3A4 enzim felelős, a CYP2C8 közreműködésével. A normál vesefunkcióval bíró betegek esetében a metabolizmus – beleértve a CYP3A4-en keresztül történő metabolizmust – csak kis szerepet játszik a szitagliptin kiürülésében. Súlyos vesekárosodás, illetve végstádiumú vesebetegség („end stage renal disease” – ESRD) esetén a metabolizmus a szitagliptin kiválasztásában jelentősebb szerepet játszhat. Ezen oknál fogva lehetséges tehát, hogy az erős CYP3A4-inhibitorok (pl.: ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromicin) a súlyos vesekárosodásban vagy ESRD-ben szenvedő betegek esetében megváltoztathatják a szitagliptin farmakokinetikáját. Az erős CYP3A4-inhibitorok hatásait vesekárosodásban szenvedők esetében klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták.

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

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

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

A szitagliptin más készítményekre gyakorolt hatásai

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szitagliptin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletek azt mutatják, hogy a szitagliptin kiválasztódik az anyatejjel. A Tesavel nem alkalmazható szoptatás alatt.

Termékenység

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

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

1. táblázat A placebokontrollos, szitagliptin monoterápiát alkalmazó klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően felismert mellékhatások gyakorisága

Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
thrombocytopenia	Ritka
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
túlérzékenységi reakciók, beleértve az anaphylaxiás reakciókat is ^{*,†}	Gyakoriság nem ismert
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
hypoglykaemia [†]	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
fejfájás	Gyakori
szédülés	Nem gyakori

Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
interstitialis tüdőbetegség*	Gyakoriság nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
székrekedés	Nem gyakori
hányás*	Gyakoriság nem ismert
acut pancreatitis*,†,‡	Gyakoriság nem ismert
fatális és nem fatális kimenetelű haemorrhagiás és nekrotizáló pancreatitis*,†	Gyakoriság nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
pruritus*	Nem gyakori
angiooedema*,†	Gyakoriság nem ismert
kiütés*,†	Gyakoriság nem ismert
urticaria*,†	Gyakoriság nem ismert
cutan vasculitis*,†	Gyakoriság nem ismert
exfoliatív bőrelváltozások, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát is*,†	Gyakoriság nem ismert
bullosus pemphigoid*	Gyakoriság nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
arthralgia*	Gyakoriság nem ismert
myalgia*	Gyakoriság nem ismert
hátfájás*	Gyakoriság nem ismert
arthropathia*	Gyakoriság nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
vesefunkció-károsodás*	Gyakoriság nem ismert
acut veseelégtelenség*	Gyakoriság nem ismert

*A mellékhatásokat a forgalomba hozatal követő felügyelet során azonosították.

† Lásd 4.4 pont.

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

A kiválasztott mellékhatások leírása

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

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

Gyermekek és serdülők

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 10 – 17 éves gyermekeknél és serdülőknél szitagliptinnel végzett klinikai vizsgálatokban a mellékhatásprofil hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez.

TECOS cardiovascularis biztonságossági vizsgálat

A szitagliptin mellett megfigyelt cardiovascularis végpontokat értékelő vizsgálatban (TECOS – Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin) 7332, napi 100 mg (vagy ≥ 30 és < 50 ml/perc/1,73 m² értékű kiindulási eGFR esetén napi 50 mg) szitagliptinnel kezelt, valamint 7339, placebóval kezelt beteg vett részt a beválasztás szerinti populációban. Mindkét kezelést a HbA_{1c} és CV kockázati tényezőkre vonatkozó regionális standardokat célzó általános kezelés mellett alkalmazták. A szitagliptint kapó betegeknel fellépő, súlyos nemkívánatos események összesített előfordulási aránya hasonló volt a placebót kapóknál megfigyelthez.

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

A kontrollós klinikai vizsgálatok során egészséges résztvevők legfeljebb 800 mg, egyszeri szitagliptin-dózt kaptak. Egy vizsgálatban a szitagliptin 800 mg-os adagja mellett minimális, klinikailag nem releváns mértékű QTc-emelkedést figyeltek meg. Klinikai vizsgálatokban 800 mg feletti dózissal kapcsolatban nincs tapasztalat. Az I. fázisú, dóziskereső vizsgálatok során legfeljebb 10 napig adagolt, naponta legfeljebb 600 mg szitagliptin-dózis, illetve legfeljebb 28 napig adagolt, naponta legfeljebb 400 mg szitagliptin-dózis mellett nem figyeltek meg dóziszfüggő klinikai mellékhatásokat.

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

A Tesavel a dipeptidil-peptidáz-4- (DPP-4)-inhibitoroként ismert orális antidiabetikumok osztályának tagja. A glikémiás kontroll e gyógyszer alkalmazása mellett megfigyelt javulása az aktív inkretin hormonok szintjének növelésével állhat összefüggésben. Az inkretin hormonokat – beleértve az 1. típusú glukagonszerű peptidet (GLP-1) és a glükózdependens inzulinotróp polipeptidet (GIP) – a bél egész nap termeli, és szintjük az étkezést követően megnő. Az inkretinek a glükóz-homeosztázis fiziológiai szabályozásában szerepet játszó endogén rendszer részei. Normális vagy emelkedett vércukor-koncentráció esetén a GLP-1 és a GIP, a ciklikus AMP-vel működő intracelluláris jelátvitelen keresztül fokozzák a pancreas béta-sejtjeiben az inzulin termelését és felszabadulását. A GLP-1 vagy a DPP-4-inhibitorokkal történő kezelés a 2-es típusú diabeteses állatokkal végzett

kísérletek során javította a béta-sejtek glükózzal szemben mutatott válaszkészségét, valamint stimulálta az inzulin bioszintézisét és felszabadulását. A magasabb inzulinszint mellett megélnék a szövetek glükózfelvétele. A GLP-1 ezen kívül csökkenti a pancreas alfa-sejtjeinek glukagon-kiválasztását. A csökkent glukagon-koncentráció és a magasabb inzulinszint a máj glükózttermelésének visszaeséséhez vezet, mely a vércukorszint csökkenését eredményezi. A GLP-1 és a GIP hatását tekintve glükóz-dependens, mivel alacsony vércukor-koncentráció esetén a GLP-1 nem stimulálja az inzulinfelszabadulást, és nem szupprimálja a glukagonelválasztást. Mind a GLP-1, mind a GIP esetében az inzulinfelszabadulás stimulálása felerősödik, ahogy a glükózkoncentráció a normális fölé emelkedik. Továbbá a GLP-1 a hipoglikémiára adott normális glukagon-választ nem gátolja. A GLP-1 és GIP aktivitását a DPP-4 enzim korlátozza, mely gyorsan hidrolizálja az inkretin hormonokat, így inaktív termékek képződnek. A szitagliptin megakadályozza az inkretin hormonok DPP-4 általi hidrolízisét, ezáltal növelve az aktív GLP-1 és GIP plazmakoncentrációját. Az aktív inkretinek szintjének növelésével a szitagliptin glükózdependens módon növeli az inzulin felszabadulását, és csökkenti a glukagon szintjét. 2-es típusú diabetesben szenvedő, hiperglikémiás betegeknek az inzulin és glukagon szintjének ezen változásai alacsonyabb hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c})-szinthez, valamint alacsonyabb éhomi és posztprandiális glükóz-koncentrációhoz vezetnek. A szitagliptin glükóz-dependens mechanizmusa különbözik a szulfonilureák mechanizmusától, amely még alacsony glükózsztint mellett is növeli az inzulin kiválasztást, ami 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknek és egészséges személyeknek is hipoglikémiához vezethet. A szitagliptin a DPP-4 enzim hatékony és igen szelektív inhibitora, és terápiás koncentrációban nem gátolja a nagyon hasonló DPP-8 és DPP-9 enzimeket.

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Összességében véve a szitagliptin 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőtt betegeknek monoterápiában vagy kombinációs terápiában alkalmazva javította a glikémiás kontrollt (lásd 2. táblázat).

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

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

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

Pioglitazon és metformin kombinációjához adott (napi egyszer 100 mg) szitagliptin hatásosságának és biztonságosságának értékelésére egy 26 hetes, placebokontrollos vizsgálatot terveztek. A pioglitazon és metformin kombinációjához adott szitagliptin a glikémiás paraméterek jelentős javulását eredményezte. A kiindulási testsúly-értékekben bekövetkező változás hasonló volt a szitagliptinnel

kezelt betegek és a placebót kapó betegek esetében. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága szintén hasonló volt a szitagliptinnel kezelt betegek és a placebót kapó betegek esetében.

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

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

2. táblázat: A placebokontrollos monoterápiát és kombinációs terápiát alkalmazó vizsgálatokban mért HbA_{1c}-eredmények*

Vizsgálat	Átlagos kiindulási HbA _{1c} (%)	A kiindulási HbA _{1c} (%) értékekhez képest mutatózó átlagos eltérés [†]	A placebóra korrigált HbA _{1c} (%) értékek terén mutatózó átlagos eltérés [†] (95%-os CI)
Monoterápiás vizsgálatok			
Napi egyszer 100 mg szitagliptin [§] (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8, -0,4)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0, -0,6)
Kombinációs terápiás vizsgálatok			
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő metformin-terápiához adva (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő pioglitazon-terápiához adva (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő glimepirid-terápiához adva (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)

Vizsgálat	Átlagos kiindulási HbA _{1c} (%)	A kiindulási HbA _{1c} -(%) értékekhez képest mutatózó átlagos eltérés [†]	A placebóra korrigált HbA _{1c} -(%) értékek terén mutatózó átlagos eltérés [†] (95%-os CI)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő glimepirid+metformin-terápiához adva (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő pioglitazon + metformin-terápiához adva [#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0, -0,5)
Kezdő terápia (naponta kétszer) : szitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Kezdő terápia (naponta kétszer) : szitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)
Szitagliptin 100 mg naponta egyszer folyamatban lévő inzulin- (+/- metformin)-terápiához adva (N=305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 [‡] (-0,7, -0,4)

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

[†] Az előzőleg adott antihyperglykémias terápiás státuszhoz és a vizsgálatba történő belépéskor mért értékhez igazított legkisebb négyzetek módszere.

[‡] p<0,001 a placebóval vagy placebó+kombinációs kezeléssel összehasonlítva.

[§] A 18. héten mért HbA_{1c} (%).

^{||} A 24. héten mért HbA_{1c} (%).

[#] A 26. héten mért HbA_{1c} (%).

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

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

Egy vizsgálatban, mely a hozzáadott napi egyszeri 100 mg szitagliptin vagy glipizid (szulfonilurea) hatásosságát és biztonságosságát vizsgálta a metformin-monoterápia mellett nem kielégítő glikémiás

kontrollal rendelkező betegeknel, a szitagliptin hasonló volt a glipizidhez a HbA_{1c} csökkentése terén. A komparátor csoportban a glipizid átlagos dózisa napi 10 mg volt, a vizsgálat alatt a betegek körülbelül 40%-ának volt szüksége naponta ≤5 mg-os glipizid-dózusra. A szitagliptin-csoportban azonban több beteg hagyta abba a kezelést a gyógyszer hatásosságának hiánya miatt, mint a glipizid-csoportban. A szitagliptinnel kezelt betegek testsúlya a kiindulási állapothoz képest jelentős mértékű átlagos csökkenést (-1,5 kg) mutatott a glipiziddel kezelt betegek jelentős testsúlynövekedésével (+1,1 kg) szemben. E vizsgálatban a proinzulin-inzulin arány, mely az inzulinszintézis és -felszabadulás hatásosságának markere, a szitagliptin-kezelés hatására javult, míg a glipizid-kezelés hatására romlott. A hipoglikémiás esetek előfordulási aránya a szitagliptin-csoportban jelentősen alacsonyabb volt (4,9%), mint a glipizid-csoportban (32,0%).

Egy 24 hetes, placebokontrollos, 660 beteg bevonásával végzett vizsgálatot úgy terveztek meg, hogy értékelje a glargin inzulinhoz (legalább 1500 mg) metforminnal vagy anélkül adott (napi egyszer 100 mg) szitagliptin inzulincsökkentő hatásosságát és biztonságosságát az inzulin-terápia intenzifikálása idején. A HbA_{1c} kiindulási értéke 8,74% volt, míg az inzulin kiindulási dózisa napi 37 NE volt. A betegeket arra utasították, hogy glargin inzulin adagjukat az ujjbegyből vett vérminták éhomi glükózértékei alapján határozzák meg. A 24. héten a napi inzulindózis növekedése a szitagliptinnel kezelt betegeknel napi 19 NE, míg a placebóval kezelt betegeknel napi 24 NE volt. A HbA_{1c} csökkenése a szitagliptinnel és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknel -1,31% volt, összehasonlítva a placebóval és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknel megfigyelt -0,87%-kal, mely -0,45%-os különbséget [95%-os CI: -0,60, -0,29] mutat. A hipoglikémia előfordulási gyakorisága a szitagliptinnel és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknel 25,2%, míg a placebóval és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknel 36,8% volt. A különbség főként annak tulajdonítható, hogy a placebocsoport betegei nagyobb arányban tapasztaltak 3 vagy ennél több hipoglikémiás epizódot (9,4 vs. 19,1%). A súlyos hipoglikémia gyakoriságát illetően nem mutatkozott különbség.

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

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

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

A TECOS egy randomizált vizsgálat volt, melynek beválasztás szerinti populációjában 14 671, ≥ 6,5 – 8,0% közötti HbA_{1c}-értékkel rendelkező, igazolt CV betegségben szenvedő beteg vett részt, akik (7332-en) napi 100 mg (vagy ≥ 30 és < 50 ml/perc/1,73 m² értékű kiindulási eGFR esetén napi 50 mg) szitagliptint vagy (7339-en) placebót kaptak a HbA_{1c} és CV kockázati tényezőkre vonatkozó regionális standardokat célzó általános kezelés mellé. A < 30 ml/perc/1,73 m² eGFR értékkel rendelkező betegek

nem voltak bevonhatóak a vizsgálatba. A vizsgálati populációba 2004, ≥ 75 éves beteg és 3324, vesekárosodásban szenvedő beteg (eGFR < 60 ml/perc/1,73 m²) tartozott.

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

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

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

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

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

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

[†] Egy régióra stratifikált Cox modell alapján. Az összetett végpontoknál a p-értékek egy non-inferioritási tesztnek felelnek meg, mely azt volt hivatott kimutatni, hogy a relatív házárd 1,3-nél alacsonyabb. Az összes többi végpontnál a p-értékek a relatív házárdok közötti különbségek tesztjének felelnek meg.

[‡] A szívelégtelenség miatti hospitalizáció elemzését a kiinduláskor a kórelőzményben fennálló szívelégtelenségre korrigálva végezték el.

Gyermekek és serdülők

A naponta egyszer adott 100 mg szitagliptin hatásosságát és biztonságosságát egy 54 hetes, kettős vak vizsgálatban értékelték, 2-es típusú diabetesben szenvedő, 10 – 17 éves gyermekeknél és serdülőknél, akik legalább 12 hétig nem kaptak antihyperglükémiás kezelést (HbA_{1c} : 6,5% – 10%) vagy legalább 12 hétig stabil dózisban kaptak inzulint (HbA_{1c} : 7% – 10%). A betegek a randomizációt követően 20 héten át napi 100 mg szitagliptint vagy placebót kaptak.

A vizsgálat elején az átlagos HbA_{1c} -érték 7,5% volt. A 100 mg szitagliptinnel történő kezelés hatására a 20. héten nem mutatkozott jelentős javulás a HbA_{1c} vonatkozásában. A szitagliptinnel kezelt betegeknek ($N = 95$) a HbA_{1c} -értékének csökkenése 0,0% volt, a placebóval kezelt betegeknek ($N = 95$) megfigyelt 0,2%-kal összehasonlítva, mely -0,2%-os különbség (95%-os CI: -0,7, 0,3). Lásd 4.2 pont.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

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

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

Elimináció

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

A szitagliptin elsősorban a vesén keresztül ürül, aktív tubuláris szekrécióval. A szitagliptin a humán organikus anion transzporter-3 (hOAT-3) szubsztrátja, mely a szitagliptin renális kiválasztódásában játszhat szerepet. A hOAT-3 klinikai jelentőségét a szitagliptin-transzport terén még nem állapították meg. A szitagliptin egyben a renális kiválasztódásában esetlegesen közvetítőszerpet játszó p-glikoprotein szubsztrátja is. A p-glikoprotein-inhibitornak minősülő ciklosporin azonban nem csökkentette a szitagliptin renális clearance-ét. A szitagliptin nem szubsztrátja az OCT2 vagy OAT1, illetve a PEPT1/2 transzportereknek. A szitagliptin *in vitro* nem gátolta az OAT3 ($IC_{50}=160 \mu M$) vagy a p-glikoprotein (legfeljebb 250 μM) által közvetített transzportot a kezelés szempontjából releváns plazma-koncentrációban. Egy klinikai vizsgálatban a szitagliptin csekély mértékben

befolyásolta a plazma-digoxin-koncentrációt, mely azt jelzi, hogy a szitagliptin a p-glikoproteint enyhén gátolhatja.

Különleges betegcsoportok

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

Vesekárosodás

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

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

A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél ($\text{GFR} \geq 30 - < 45 \text{ ml/perc}$) a szitagliptin plazma AUC-értéke hozzávetőleg 2-szeresére, míg a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/perc}$), beleértve az ESRD-ben szenvedő, hemodialízisre szoruló betegeket is, hozzávetőleg 4-szeresére emelkedett. A szitagliptin közepes mértékben volt hemodialízis útján eltávolítható (13,5% egy 3-4 órás, 4 órával a bevételt követően megkezdett hemodialízis-kezelés során). A normál vesefunkciójú betegeknél megfigyeltekhez hasonló szitagliptin-plazmakoncentrációk eléréséhez alacsonyabb dózisok javasoltak a $< 45 \text{ ml/perc}$ GFR értékkel rendelkező betegeknél (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

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

Időskor

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

Gyermekek és serdülők

A szitagliptin (50 mg, 100 mg vagy 200 mg egyszeri adag) farmakokinetikáját 2-es típusú diabetesben szenvedő 10 – 17 éves gyermekeknél és serdülőknél vizsgálták. E populációban a szitagliptin-dózishoz igazított plazma-AUC-értéke hozzávetőleg 18%-kal alacsonyabb volt a 2-es típusú diabeteses felnőtteknél alkalmazott 100 mg-os adag mellett megfigyelthez képest. A lapos PK/PD görbe alapján ez nem tekinthető klinikailag jelentős különbségnek, összehasonlítva a felnőtt betegek 50 mg-os és 100 mg-os dózisokkal kapott értékeivel. A szitagliptinnel 10 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem végeztek vizsgálatokat.

Egyéb betegcsoportok

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

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

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

A reprodukív toxicitási vizsgálatok a kezeléssel összefüggő magzati borda-rendellenességek (hiányzó, hypoplasias és lengőbordák) előfordulásának enyhe növekedését mutatták patkányok utódaiban, a humán expozíciós szint 29-szeresét meghaladó szisztémás expozíciós szintnél. Nyulakban anyai toxicitást figyeltek meg a humán expozíciós szint több mint 29-szeresénél. A magas biztonságossági határértékek miatt e megfigyelések nem utalnak hasonló kockázatra az emberi reprodukció terén. A szitagliptin a laktáló patkányok tejébe jelentős mértékben kiválasztódott (tej/plazma arány: 4:1).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

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

Filmbevonat:

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

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Tesavel 25 mg filmtabletta

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

Tesavel 50 mg filmtabletta

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

Tesavel 100 mg filmtabletta

EU/1/07/435/013

EU/1/07/435/014

EU/1/07/435/015

EU/1/07/435/016

EU/1/07/435/017

EU/1/07/435/018

EU/1/07/435/023

EU/1/07/435/024

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. január 10.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. szeptember 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

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

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tesavel 25 mg filmtabletta
szitagliptin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tesavel 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLLIACSIKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tesavel 25 mg tabletta
szitagliptin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tesavel 50 mg filmtabletta
szitagliptin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI Tétel SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tesavel 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tesavel 50 mg tabletta
szitagliptin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tesavel 100 mg filmtabletta
szitagliptin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrát tablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI Tétel SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tesavel 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tesavel 100 mg tabletta
szitagliptin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tesavel 25 mg filmtabletta
Tesavel 50 mg filmtabletta
Tesavel 100 mg filmtabletta
szitagliptin

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

1. Milyen típusú gyógyszer a Tesavel és milyen betegségek esetén alkalmazható?

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

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

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

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

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

2. Tudnivalók a Tesavel szedése előtt

Ne szedje a Tesavelt

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

Amennyiben a bőr hólyagosodását tapasztalja, az a bullózus pemfigoid nevű betegség jele lehet.

Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy hagyja abba a Tesavel szedését.

Beszéljen kezelőorvosával, ha Önnek van vagy volt

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

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

Gyermekek és serdülők

Ezt a gyógyszert 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők nem alkalmazhatják. A gyógyszer nem hatásos 10 – 17 éves gyermekeknél és serdülőknél. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer biztonságos és hatásos-e 10 évesnél fiatalabb gyermekeknél alkalmazva.

Egyéb gyógyszerek és a Tesavel

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

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

Terhesség és szoptatás

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

Ez a gyógyszer terhesség idején nem alkalmazható.

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

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

A Tesavel nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Tesavelt?

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

A készítmény szokásos ajánlott adagja

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

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

A Tesavel étellel, itallal vagy ezek nélkül is bevehető.

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

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

Ha az előírtnál több Tesavelt vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Tesavelt

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

Ha idő előtt abbahagyja a Tesavel szedését

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

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

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

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

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): alacsony vércukorszint, hányinger, puffadás, hányás

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): hasi fájdalom, hasmenés, székrekedés, álmoság

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

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

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet): alacsony vércukorszint

Gyakori: székrekedés

Néhány beteg a szitagliptin és pioglitazon szedése mellett a következő mellékhatásokról számolt be:

Gyakori: bélgázosság, kezek vagy lábak dagadása

Néhány beteg a szitagliptin és pioglitazon, valamint metformin kombinációjának szedésekor a következő mellékhatásokat tapasztalta:

Gyakori: kezek vagy lábak dagadása

Néhány beteg, aki a szitagliptint inzulinnal kombinációban (metforminnal vagy anélkül) szedte, a következő mellékhatásokról számolt be:

Gyakori: influenza

Nem gyakori: szájszárazság

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

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

Nem gyakori: szédülés, székrekedés, viszketés

Ritka: csökkent vérlemezkeszám

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

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a Tesavelt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tesavel?

- A készítmény hatóanyaga a szitagliptin:
 - o Minden Tesavel 25 mg filmtabletta (tabletta) 25 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrátot tartalmaz.
 - o Minden Tesavel 50 mg filmtabletta (tabletta) 50 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrátot tartalmaz.
 - o Minden Tesavel 100 mg filmtabletta (tabletta) 100 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrátot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - o Tablettamag: mikrokristályos cellulóz (E460), vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341), kroszkarmellóz-nátrium (E468), magnézium-sztearát (E470b), nátrium-sztearil-fumarát és propil-gallát.
 - o Filmbevonat: poli(vinil alkohol), makrogol 3350, talkum (E553b), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172) és sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Tesavel külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Tesavel 25 mg filmtabletta kerek, rózsaszínű filmtabletta, egyik oldalán „221” jelöléssel.
- A Tesavel 50 mg filmtabletta kerek, világos bézs-színű filmtabletta, egyik oldalán „112” jelöléssel.
- A Tesavel 100 mg filmtabletta kerek, bézs-színű filmtabletta, egyik oldalán „277” jelöléssel.

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

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

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/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 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

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