

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Xelevia 25 mg filmuhúðaðar töflur
Xelevia 50 mg filmuhúðaðar töflur
Xelevia 100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Xelevia 25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur sitagliptínfosfateinhýdrat, sem jafngildir 25 mg af sitagliptíni.

Xelevia 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur sitagliptínfosfateinhýdrat, sem jafngildir 50 mg af sitagliptíni.

Xelevia 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur sitagliptínfosfateinhýdrat, sem jafngildir 100 mg af sitagliptíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Xelevia 25 mg filmuhúðaðar töflur

Kringlótt, bleik, filmuhúðuð tafla, merkt með „221“ á annarri hliðinni.

Xelevia 50 mg filmuhúðaðar töflur

Kringlótt, ljósdrapplituð, filmuhúðuð tafla, merkt með „112“ á annarri hliðinni.

Xelevia 100 mg filmuhúðaðar töflur

Kringlótt, drapplituð, filmuhúðuð tafla, merkt með „277“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xelevia er ætlað til að bæta stjórnun á blóðsykri hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2:

sem einlyfjameðferð:

- hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn á blóðsykri með mataræði og líkamspjálfun eingöngu og hjá þeim þar sem metformín er ónothæft vegna frábendinga eða óþols.

sem samsett tveggja lyfja meðferð til inntöku, samhliða:

- metformíni þegar ekki næst viðunandi stjórn á blóðsykri með mataræði og líkamspjálfun auk meðferðar með metformíni eingöngu.
- súlfonýlúrealyfi þegar ekki næst viðunandi stjórn á blóðsykri með mataræði og líkamspjálfun auk meðferðar með stærsta mögulega skammti af súlfonýlúrealyfi eingöngu, og metformín er ónothæft vegna frábendinga eða óþols.
- efnum sem örva sértæka kjarnaviðtaka (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*, (PPAR γ örvar)) (þ.e. thiazolidíndíónlyf) þegar notkun á PPAR γ örva er viðeigandi og ekki næst

viðunandi stjórn á blóðsykri með mataræði og líkamspjálfun auk meðferðar með PPAR γ örva eingöngu.

sem samsett þriggja lyfja meðferð til inntöku, samhliða:

- súlfonýlúrealyfi og metformíni þegar ekki næst viðunandi stjórn á blóðsykri með mataræði og líkamspjálfun auk tvíþættrar meðferðar með þessum lyfjum.
- PPAR γ örva og metformíni, þegar notkun á PPAR γ örva er viðeigandi og þegar ekki næst viðunandi stjórn á blóðsykri með mataræði og líkamspjálfun auk meðferðar með báðum þessum lyfjum.

Einnig má nota Xelevia sem viðbótarmeðferð með insúlíni (með eða án metformíns) þegar mataræði og líkamspjálfun auk stöðugs skammts af insúlíni leiðir ekki til viðunandi stjórnunar á blóðsykri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður dagskammtur er 100 mg af sitagliptíni einu sinni á dag. Þegar lyfið er notað ásamt metformíni og/eða PPAR γ örva skal viðhalda skammti af metformíni og/eða PPAR γ örva, við samhliða gjöf með Xelevia.

Þegar Xelevia er notað ásamt súlfonýlúrealyfi eða insúlíni, má íhuga minni skammt af súlfonýlúrealyfinu eða insúlíninu til að draga úr hættu á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.4).

Ef að Xelevia skammtur gleymist, skal taka hann um leið og sjúklingurinn man eftir því. Ekki má taka tvöfaldan skammt sama dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Þegar íhugað er að nota sitagliptín í samsettri meðferð með öðru sykursýkislyfi skal athuga skilyrði fyrir notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði [GFR] ≥ 60 til < 90 ml/mín.).

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi (GFR ≥ 45 til < 60 ml/mín.).

Hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi (GFR ≥ 30 til < 45 ml/mín.) er ráðlagður skammtur af Xelevia 50 mg einu sinni á sólarhring.

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR ≥ 15 til < 30 ml/mín.) eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi (GFR < 15 ml/mín.), þ.m.t. þeim sem þarfnast blóð- eða kviðskilunar er ráðlagður skammtur af Xelevia 25 mg einu sinni á sólarhring. Gefa má meðferð óháð tímasetningu skilunar.

Þar sem aðlaga þarf skammta háð nýrnastarfsemi er ráðlagt að meta nýrnastarfsemina áður en meðferð með Xelevia er hafin og reglulega eftir það.

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsskerta lifrastarfsemi. Xelevia hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi en sýna skal aðgát við þær aðstæður (sjá kafla 5.2).

Þar sem sitaglíptín skilst aðallega út um nýru er ekki búist við að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf sitaglíptíns.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta með tilliti til aldurs.

Börn

Sitaglíptín er ekki ætlað börnum og unglingum á aldrinum 10 til 17 ára vegna ónógrar verkunar. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2. Sitaglíptín hefur ekki verið rannsakað hjá börnum yngri en 10 ára.

Lyfjagjöf

Xelevia má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Xelevia er ekki ætlað sjúklingum með sykursýki af tegund 1 eða til meðferðar á sykursýkisketónblóðsýringu.

Bráð brisbólga

Notkun dípeptidýl peptídas 4 (DPP-4) hemla hefur verið tengd hættu á að þróa bráða brisbólgu. Upplýsa þarf sjúklinga um dæmigerð einkenni bráðrar brisbólgu: viðvarandi, mikla kviðverki. Tekið hefur verið eftir hjöðnun brisbólgu eftir að töku sitaglíptíns er hætt (með eða án stuðningsmeðferðar), en örsjaldan hefur verið tilkynnt um brisbólgu með blæðingu eða drepri og/eða dauða. Ef grunur leikur á brisbólgu skal hætta töku Xelevia og annarra lyfja sem mögulega geta valdið brisbólgu; ef bráð brisbólga hefur verið staðfest skal ekki hefja meðferð með Xelevia að nýju. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um brisbólgu.

Blóðsykursfall þegar lyfið er gefið ásamt öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum

Í klínískum rannsóknum þar sem Xelevia var gefið sem einlyfjameðferð og sem hluti af samsettri meðferð með lyfjum sem ekki er vitað til að valdi blóðsykursfalli (þ.e. metformíni og/eða PPAR γ örva), var tíðni blóðsykursfalls sem tilkynnt var um í tengslum við sitaglíptín svipað og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Blóðsykursfall hefur komið fram þegar sitaglíptín var gefið ásamt insúlíni eða súlfonýlúrealyfi. Til þess að draga úr hættu á blóðsykursfalli á því að íhuga að lækka skammtinn af súlfonýlúrealyfinu eða insúlíninu (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Sitaglíptín skilst út um nýrun. Til að viðhalda svipaðri plasmabéttni sitaglíptíns og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi er ráðlagt að gefa sjúklingum með GFR < 45 ml/mín., nýrnastarfsemi og sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa blóð- eða kviðskilun, lægri skammta (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Þegar íhugað er að nota sitaglíptín í samsettri meðferð með öðru sykursýkislyfi skal athuga skilyrði fyrir notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu lyfsins hafa alvarleg ofnæmisviðbrögð verið tilkynnt hjá sjúklingum í sitaglíptín meðferð. Þessi viðbrögð eru bráðafnæmi, ofsabjúgur og sjúkdómar með húðflögnun, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni. Einkennin komu fram innan fyrstu 3 mánaða eftir upphaf meðferðar, og nokkur tilfelli komu fram strax við fyrsta skammt. Ef grunur leikur á ofnæmisviðbrögðum, skal stöðva notkun

Xelevia. Meta skal hvort annað gæti valdið ofnæmisviðbrögðunum sem um ræðir, og skipta yfir í aðra sykursýkismeðferð.

Blöðrusóttarlíki

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá blöðrusóttarlíki hjá sjúklingum sem taka DPP-4 hemla, þ.m.t. sitagliptín. Hætta skal notkun Xelevia ef grunur er um blöðrusóttarlíki.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á sitagliptín

Klínísk gögn sem greint verður frá hér á eftir, benda til þess að lítil hætta sé á klínískt mikilvægum milliverkunum við önnur lyf sem gefin eru samhliða.

In vitro rannsóknir benda til að það ensím, sem helst orsakar hið takmarkaða umbrot sitagliptíns, sé CYP3A4, ásamt CYP2C8. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi eru umbrot, þ.m.t. umbrot með CYP3A4, ekki í lykilhlutverki í úthreinsun sitagliptíns. Umbrot geta gegnt stærra hlutverki, þegar um brotthvarf hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi er að ræða. Af þessari ástæðu er það líklegt að öflugir CYP3A4 hemlar (þ.e. ketókónazól, ítrakónazól, ritónavír, klarítrómýcín) geti breytt lyfjahvarfaeiginleikum sitagliptíns hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða sem hafa nýrnasjúkdóm á lokastigi. Áhrif sterkra CYP3A4 hemla hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið metin í klínískri rannsókn.

In vitro flutningspróteinrannsóknir sýndu að sitagliptín er hvarfefni p-glýkópróteins og flutningspróteins fyrir neikvætt hlaðnar lífrænar jónir (organic anion transporter-3, OAT3). Probenesíð hamlar OAT3 miðluðum flutningi sitagliptíns *in vitro*, þó hættan á klínískt mikilvægum milliverkunum sé talin lítil. Samhliða notkun OAT3 hemla hefur ekki verið metin *in vivo*.

Metformín: Samhliða lyfjagjöf endurtekinna skammta af 1000 mg metformíni og 50 mg sitagliptíni tvisvar á dag hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf sitagliptíns hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Ciclospórín: Gerð var rannsókn til að meta áhrif ciclospóríns, sem er öflugur p-glýkóprótein hemill, á lyfjahvörf sitagliptíns. Samhliða lyfjagjöf á stökum 100 mg skammti af sitagliptíni til inntöku og stökum 600 mg ciclospórín skammti til inntöku jók AUC sitagliptíns um u.þ.b. 29% og hámarksþéttni sitagliptíns í plasma um u.þ.b. 68%. Þessar breytingar á lyfjahvörfum sitagliptíns voru ekki taldar klínískt marktækar. Engin marktæk breyting varð á nýrnaúthreinsun sitagliptíns. Þess vegna er ekki að búast við marktækum milliverkunum við aðra p-glýkóprótein hemla.

Áhrif sitagliptíns á önnur lyf

Digoxín: Sitagliptín hafði lítilsháttar áhrif á plasmáþéttni digoxíns. Samhliða gjöf 0,25 mg digoxíns og 100 mg sitagliptíns daglega í 10 daga, jók AUC gildi digoxíns í plasma um 11% og hámarksþéttni digoxíns í plasma um 18% að meðaltali. Ekki er mælt með skammtaaðlögun digoxíns. Fylgjast skal þó vel með sjúklingum sem eru í hættu á digoxín eitrun, með tilliti til þessara atriða, þegar sitagliptín og digoxín er gefið samhliða.

In vitro niðurstöður benda til að sitagliptín hemli hvorki eða hvetji CYP450 ísóensím. Engar marktækar breytingar á lyfjahvörfum metformíns, glýbúríðs, simvastatíns, rósiglítazóns, warfaríns, eða getnaðarvarnarlyfja til inntöku urðu af völdum sitagliptíns í klínískum rannsóknum, sem bendir til þess *in vivo* að sitagliptín hefur litla tilhneigingu til að valda milliverkunum við hvarfefni CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, og lífrænnar katjóna flutningseindar (organic cationic transporter OCT). Sitagliptín getur verið vægur hemill á p-glýkóprótein *in vivo*.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir nein fullnægjandi gögn um notkun sitaglíptíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun með gjöf hárra skammta (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta hjá mönnum er ekki þekkt. Þar sem skortur er á gögnum varðandi menn má ekki nota Xelevia á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort sitaglíptín skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á að sitaglíptín skilst út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota Xelevia.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda ekki til þess að meðferð með sitaglíptíni hafi áhrif á frjósemi karla og kvenna. Gögn fyrir menn liggja ekki fyrir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Xelevia hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar skal taka tillit til þess við akstur og notkunar véla að greint hefur verið frá svima og syfju.

Að auki á að vara sjúklinga við hættnu á blóðsykursfalli þegar Xelevia er notað ásamt súlfonýlúrealýfjum eða með insúlíni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. brisbólgu og ofnæmisviðbrögðum. Greint hefur verið frá blóðsykursfalli þegar lyfið er notað ásamt súlfonýlúrealýfjum (4,7% - 13,8%) og insúlíni (9,6%) (sjá kafla 4.4).

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Aukaverkanir eru flokkaðar hér á eftir (tafla 1) eftir líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1. Tíðni aukaverkana sem komu fram í klínískum samanburðarrannsóknum á einlyfjameðferð með sitaglíptíni við lyfleysu og við notkun eftir markaðssetningu

Aukaverkun	Tíðni aukaverkunar
Blóð og eitlar	
blóðflagnafæð	Mjög sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	
ofnæmisviðbrögð þ.m.t. bráðafnæmisviðbrögð ^{*,†}	Tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring	
blóðsykursfall [†]	Algengar
Taugakerfi	
höfuðverkur	Algengar
sundl	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
millivefslungna-sjúkdómur [*]	Tíðni ekki þekkt

Meltingarfæri	
hægðatregða	Sjaldgæfar
uppköst*	Tíðni ekki þekkt
bráð brisbólga*,†,‡	Tíðni ekki þekkt
brisbólga með blæðingu og drepi, banvæn og ekki banvæn*,†	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	
kláði*	Sjaldgæfar
ofsabjúgur*,†	Tíðni ekki þekkt
útbrot*,†	Tíðni ekki þekkt
ofsakláði*,†	Tíðni ekki þekkt
æðabólga í húð*,†	Tíðni ekki þekkt
húðsjúkdómar með skinnflagningi þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni*,†	Tíðni ekki þekkt
blöðrusóttarlíki*	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og bandvefur	
liðverkir*	Tíðni ekki þekkt
vöðvaverkir*	Tíðni ekki þekkt
bakverkur*	Tíðni ekki þekkt
liðkvilli*	Tíðni ekki þekkt
Nýru og þvaggfæri	
skert nýrnastarfsemi*	Tíðni ekki þekkt
bráð nýrnabilun*	Tíðni ekki þekkt

*Aukaverkanir komu í ljós við eftirlit eftir markaðssetningu.

†Sjá kafla 4.4.

‡Sjá *TECOS rannsókn á öryggi með tilliti til hjarta og æða* hér fyrir neðan

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Auk þeirra lyfjatengdu aukaverkana sem lýst er hér að framan var greint frá aukaverkunum, óháð orsakatengslum við lyfið sem komu fram hjá a.m.k. 5% og þá oftast hjá sjúklingum sem fengu sitaglíptín. Það voru m.a. sýkingar í efri öndunarvegi og nefkoksþólga. Aðrar aukaverkanir sem greint var frá óháð orsakatengslum við lyfið og komu oftast fram hjá sjúklingum sem fengu sitaglíptín (náðu ekki 5% markinu en komu >0,5% oftast fram með sitaglíptíni en hjá samanburðarhópi) voru m.a. slitgigt og verkir í útlimum.

Sumar aukaverkanir komu oftast fram í rannsóknum á samsettri meðferð með sitaglíptíni ásamt öðrum sykursýkislyfjum en í rannsóknum með sitaglíptín einlyfjameðferð. Það voru m.a. blóðsykursfall (mjög algengar við samsetningu með sulfónýlúrealyfi og metformíni), inflúensa (algengar með insúlíni (með eða án metformíns)), ógleði og uppköst (algengar með metformíni), vindgangur (algengar með metformíni eða píoglitazóni), hægðatregða (algengar við samsetningu með sulfónýlúrealyfi og metformíni), útlímabjúgur (algengur með píoglitazóni eða við samsetningu með píoglitazóni og metformíni), svefndrungi og niðurgangur (sjaldgæfar með metformíni) og munnþurrkur (sjaldgæfar með insúlíni (með eða án metformíns)).

Börn

Í klínískum rannsóknum á sitaglíptíni hjá börnum á aldrinum 10 til 17 ára með sykursýki af tegund 2 voru lýsingar á aukaverkunum sambærilegar þeim sem komu fram hjá fullorðnum.

TECOS rannsókn á öryggi með tilliti til hjarta og æða

Í TECOS rannsókn (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) fengu 7.332 sjúklingar sitaglíptín 100 mg á sólarhring (eða 50 mg á sólarhring ef upphafsgildi áætlaðs gauksúlúnarhraða (eGFR) var ≥ 30 og < 50 ml/mín./1,73 m²) og 7.339 sjúklingar fengu lyfleysu í hópnum samkvæmt meðferðaráætlun. Báðar meðferðirnar voru viðbót við hefðbundna grunnmeðferð

fyrir HbA_{1c} og áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma. Heildartíðni alvarlegra aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín var svipuð og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Hjá sjúklingum sem notuðu insúlín og/eða sulfonýlúrea í upphafi meðferðar samkvæmt meðferðaráætlun var tíðni alvarlegrar blóðsykurslækkunar 2,7% hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín og 2,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu; hjá sjúklingum sem notuðu ekki insúlín og/eða sulfonýlúrea í upphafi meðferðar var tíðni alvarlegrar blóðsykurslækkunar 1,0% hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín og 0,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðni staðfestrar brisbólgu var 0,3% hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín og 0,2% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Í klínískum samanburðarrannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum var allt að 800 mg af sitagliptíni gefið í einum skammti. Í einni rannsókn með 800 mg skömmtnun af sitagliptíni kom fram minniháttar lenging á QTc bili sem ekki er talið hafa klíníska þýðingu. Engin reynsla er af stærri skömmtnun en 800 mg í klínískum rannsóknum. Engar skammtaháðar klínískar aukaverkanir komu í ljós í fasa I fjölskammta rannsóknum, þar sem sitagliptín skammtur var allt að 600 mg á dag í allt að 10 daga og 400 mg á dag í allt að 28 daga.

Við ofskömmtnun, er mælt með hefðbundnum hjálparaðgerðum, t.d. að fjarlægja það efni sem ekki hefur frásogast úr meltingarveginum, hafa klínískt eftirlit með sjúklingnum (þ.á.m. að taka hjartalínurit) og veita hjálparmeðferð ef þess er þörf.

Skilun á sitagliptíni er takmörkuð. Í klínískum rannsóknum, voru u.þ.b. 13,5% af skammtinum fjarlægð með blóðskilun á 3 til 4 klukkustundum. Íhuga má langtíma blóðskilun ef klínísk ástæða er til. Ekki er vitað hvort sitagliptín skilst út með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, dípeptidýl peptíðasa 4 (DPP-4) hemlar, ATC-flokkur: A10BH01.

Verkunarháttur

Xelevia tilheyrir flokki blóðsykurslækkandi lyfja til inntöku sem kallast dipeptíl peptíðasa 4 (DPP-4) hemlar. Bætt stjórnun á blóðsykri sem kom fram með þessu lyfi gæti tengst aukningu á gildum virkra hormóna í meltingarvegi. Hormón í meltingarvegi, þar á meðal glúkagon-líkt peptíð-1 (GLP-1) og glúkósaháð insulínstýrifjölpeptíð (*glucose-dependent insulintropic peptide, GIP*), eru losuð frá þörmum yfir daginn, og gildi þeirra hækka eftir máltíð. Hormón í meltingarvegi eru hluti af innra kerfi sem taka þátt í lífeðlisfræðilegri stjórnun glúkósajafnvægis. Þegar þéttni glúkósa í blóði er eðlileg eða hækkuð, auka GLP-1 og GIP framleiðslu á insúlíni og losun frá betafrumum í braskirtli eftir innanfrumuboðleiðum þar sem hringtengt adenósínmonófosfat (*cyclic AMP*) kemur við sögu. Í dýrarrannsóknum með sykursýki af tegund 2 hefur verið sýnt fram á að meðferð með GLP-1 eða DPP-4 hemlum bætir næmni betafrumna fyrir glúkósa og örvar myndun og losun insúlíns. Hærri insúlíngildi auka upptöku glúkósa í vefjum líkamans. Auk þess, dregur GLP-1 úr seytingu glúkagons frá alfafrumum í braskirtli. Lækkuð þéttni glúkagons og hærri insúlíngildi, lækka framleiðslu glúkósa í lifur, sem leiðir til lækkunar á glúkósaþéttni í blóði. Áhrif GLP-1 og GIP eru glúkósaháð þannig að við lága glúkósaþéttni í blóði kemur ekki fram örvun á insúlínlosun og hindrun á glúkagonseytingu af völdum GLP-1. Það á bæði við um GLP-1 og GIP að örvun á insúlínlosun eykst þegar glúkósi fer yfir eðlilega þéttni. GLP-1 skerðir ekki eðlilega svörun glúkagons við blóðsykursfalli. Virkni GLP-1 og

GIP takmarkast af DPP-4 ensími, sem leiðir hratt til vatnsrofs á hormónum í meltingarvegi og myndun óvirkra efna. Sitagliptín kemur í veg fyrir vatnsrof hormóna í meltingarvegi af völdum DPP-4, og eykur þar með plasmabéttni á virku formi GLP-1 og GIP. Með því að auka gildi virkra hormóna í meltingarvegi, eykur sitagliptín insúlínlosun og lækkar glúkagongildi háð glúkósa. Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með blóðsykurhækkun leiddu þessar breytingar insúlín- og glúkagongilda til lægra hemóglóbíns A_{1c} (HbA_{1c} =langtímablóðsykur) og lægri glúkósbéttni í blóði á fastandi maga og að lokinni máltíð. Glúkósaáhrif verkunarháttur sitagliptíns er annar en verkunarháttur súlfonýlúrealyfja sem auka insúlínseytingu, jafnvel þegar glúkósaáhrif eru lág, og geta valdið blóðsykursfalli hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og hjá eðlilegum einstaklingum. Sitagliptín er öflugur og mjög sértækur hemill ensímsins DPP-4 og hemur ekki hin nátengdu ensím DPP-8 og DPP-9, við lækningalega þéttni.

Í tveggja daga rannsókn á heilbrigðum einstaklingum, jók sitagliptín eitt sér þéttni virks GLP-1 en metformín eitt sér jók þéttni virks og heildar GLP-1 að svipuðu leyti. Samhliða gjöf sitagliptíns og metformíns hafði samlegðaráhrif á þéttni virks GLP-1. Sitagliptín, en ekki metformín, jók þéttni virks GIP.

Verkun og öryggi

Í heild, bætti sitagliptín blóðsykursstjórnun þegar það var gefið sem einlyfjameðferð eða notað í samsettri meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (sjá töflu 2).

Tvær rannsóknir voru gerðar til að meta verkun og öryggi einlyfjameðferðar með sitagliptíni. Meðferð með sitagliptíni 100 mg einu sinni á dag skilaði marktækt bættum HbA_{1c} gildum, fastandi plasmaglúkósaáhrifum og glúkósaáhrifum 2 klukkustundum eftir máltíð, í samanburði við lyfleysu (önnur rannsóknin var 18 vikna og hin 24 vikna). Skráð var framför vísa fyrir starfsemi betafrumna, þ.m.t. HOMA- β -frumuvirknistuðullinn (Homeostasis Model Assessment- β), próinsúlín - insúlín hlutfall og mælingar á næmni betafrumna í margprófuðu matarþolsprófi (frequently-sampled meal tolerance test). Tíðni blóðsykursfalls sem sást hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín var svipuð og hjá þeim sem fengu lyfleysu. Í hvorugri rannsókninni jókst líkamsþyngd frá grunnlínu við sitagliptín meðferð, en örlítil minnkun varð á líkamsþyngd hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

100 mg sitagliptín einu sinni á dag bætti blóðsykursgildin umtalsvert, í samanburði við lyfleysu, í tveimur 24 vikna rannsóknum þar sem sitagliptín var gefið í samhliða meðferð með metformíni og einnig í rannsókn þar sem það var gefið með píoglitazóni. Breyting frá grunnlínugildi líkamsþyngdar var svipuð hjá sjúklingum í meðferð með sitagliptíni og þeim sem fengu lyfleysu. Í þessum rannsóknum kom blóðsykursfall fram hjá svipuðum fjölda sjúklinga er fengu sitagliptín og hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Samanburðarrannsókn með lyfleysu sem tók 24 vikur var ætlað að meta verkun og öryggi sitagliptíns (100 mg einu sinni á dag) ásamt glímepíríði eingöngu eða glímepíríði ásamt metformíni. Með því að bæta sitagliptíni annaðhvort við glímepíríð eitt sér eða glímepíríð og metformín fengust marktækar bætur á blóðsykursgildum. Sjúklingar sem fengu sitagliptín þyngdust lítilsháttar samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

Samanburðarrannsókn með lyfleysu sem tók 26 vikur var ætlað að meta verkun og öryggi sitagliptíns (100 mg einu sinni á dag) ásamt samsetningu af píoglitazóni og metformíni. Með því að bæta sitagliptíni við píoglitazón og metformín fengust marktækt betri blóðsykursgildi. Breytingar á þyngd frá grunnlínu voru svipaðar fyrir sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með sitagliptíni miðað við þá sem fengu lyfleysu. Tíðni blóðsykursfalls var einnig svipuð hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín eða lyfleysu.

24 vikna samanburðarrannsókn við lyfleysu var ætlað að meta verkun og öryggi þegar sitagliptín (100 mg einu sinni á dag) var bætt við insúlín (stöðugan skammt í að minnsta kosti 10 vikur) með eða án metformíns (að minnsta kosti 1.500 mg). Hjá sjúklingum sem notuðu forblandað insúlín, var meðal dagsskammtur 79,9 ae/dag. Hjá sjúklingum sem notuðu ekki forblandað insúlín (miðlungs eða langvirkandi) insúlín var meðal dagsskammtur 44,3 ae/dag. Með því að bæta sitagliptíni við insúlíni

varð marktæk framför á blóðsykursviðmiðum. Ekki reyndist marktæk breyting frá grunnlínu á þyngd sjúklinga í hvorugum hópnum.

Í 24 vikna samanburðar þáttarannsókn með lyfleysu á upphafsmeðferð bætti sitagliptín 50 mg tvisvar á dag ásamt metformíni (500 mg eða 1.000 mg tvisvar á dag) blóðsykur marktækt miðað við hvort lyf um sig í einlyfjameðferð. Lækkun á líkamsþyngd þegar sitagliptín var gefið ásamt metformíni var svipuð og kom fram þegar metformín var gefið eitt sér eða lyfleysa; engin breyting kom fram frá grunnlínugildum hjá sjúklingum á sitagliptíni einu sér. Tíðni blóðsykursfalls var svipuð hjá öllum meðferðarhópum.

Tafla 2: Niðurstöður úr samanburðarránnsóknnum með lyfleysu á langtímablóðsykri (HbA_{1c}) í einlyfja og samsettri meðferð*

Rannsókn	Meðalgrunnlínugildi HbA _{1c} (%)	Meðalbreyting frá grunnlínugildi HbA _{1c} (%) [†]	Lyfleysuleiðrétt meðalbreyting á HbA _{1c} (%) [†] (95% CI)
Rannsóknir á einlyfjameðferð			
Sitagliptín 100 mg einu sinni á dag [§] (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8, -0,4)
Sitagliptín 100 mg einu sinni á dag (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0, -0,6)
Rannsóknir á samsettri meðferð			
Sitagliptín 100 mg einu sinni á dag til viðbótar yfirstandandi metformín meðferð (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Sitagliptín 100 mg einu sinni á dag til viðbótar yfirstandandi píoglitazón meðferð (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)
Sitagliptín 100 mg einu sinni á dag til viðbótar yfirstandandi glimepíríð meðferð (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)
Sitagliptín 100 mg einu sinni á dag til viðbótar yfirstandandi glimepíríð + metformín meðferð (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)
Sitagliptín 100 mg einu sinni á dag sem viðbót við yfirstandandi píoglitazón + metformín meðferð [#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0, -0,5)

Rannsókn	Meðalgrunnlínugildi HbA _{1c} (%)	Meðalbreyting frá grunnlínugildi HbA _{1c} (%) [†]	Lyfleysuleiðrétt meðalbreyting á HbA _{1c} (%) [†] (95% CI)
Upphafsmæðferð (tvisvar á dag) [‡] : Sitagliptín 50 mg + metformín 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Upphafsmæðferð (tvisvar á dag) [‡] : Sitagliptín 50 mg + metformín 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)
Sitagliptín 100 mg einu sinni á dag til viðbótar yfirstandandi insúlín (+/- metformín) mæðferð [‡] (N=305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 ^{‡,¶} (-0,7, -0,4)

* Allir sjúklingar sem fengu mæðferð (greining samkvæmt mæðferðaráætlun (*an intention-to-treat analysis*)).

[†] Greining meðaltals minnstu kvaðrata leiðrétt fyrir undangenginni mæðferð við háum blóðsykri, og grunnlínugildi.

[‡] p < 0,001 m.v. lyfleysu eða lyfleysu + samhliða mæðferð.

[§] HbA_{1c} (%) í viku 18.

^{||} HbA_{1c} (%) í viku 24.

[#] HbA_{1c} (%) í viku 26.

[¶] Greining meðaltals minnstu kvaðrata leiðrétt fyrir metformín notkun í heimsókn 1 (já/nei), insúlín notkun í heimsókn 1 (forblandað miðað við ekki forblandað [miðlungs- eða langvirkandi]), og grunnlínugildi. Ekki var marktækur munur á milliverkunum þegar mæðferð var að hluta til samhliðamæðferð (metformín og insúlín notkun) (p > 0,10).

24 vikna rannsókn með virkum samanburði (metformín) var hönnuð til að meta verkun og öryggi sitagliptíns 100 mg einu sinni á dag (N=528) samanborið við metformín (N=522) hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun með mataræði og líkamsþjálfun og voru ekki á sykursýkismæðferð (höfðu ekki verið á mæðferð í a.m.k. 4 mánuði). Meðalskammtur metformíns var um það bil 1900 mg á dag. Lækkun á meðalgrunnlínugildi langtímablóðsykurs (HbA_{1c}) sem var 7,2% var -0,43% fyrir sitagliptín og -0,57% fyrir metformín (greining á þýði sem meðhöndlað var samkvæmt rannsóknaráætlun (per protocol analysis)). Heildartíðni aukaverkana í meltingarvegi sem töldust lyfjatengdar voru 2,7% hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín samanborið við 12,6% hjá þeim sem fengu metformín. Ekki var marktækur munur á milli mæðferðarhópa á tíðni blóðsykursfalls (sitagliptín 1,3%, metformín 1,9%). Líkamsþyngd minnkaði frá grunnlínugildi í báðum hópum (sitagliptín -0,6 kg, metformín -1,9 kg).

Í samanburðarrannsókn á verkun og öryggi þar sem sitagliptín 100 mg einu sinni á dag eða glipizíð (súlfónýlúrealyf) var bætt við einlyfjameðferð með metformíni hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun, lækkaði sitagliptín langtímablóðsykur (HbA_{1c}) svipað og glipizíð. Meðal glipizíð skammturinn sem notaður var í samanburðarhópnum var 10 mg á dag og u.þ.b. 40% sjúklinga þurfti glipizíðskammt sem var ≤ 5 mg/dag, meðan á rannsókninni stóð. Fleiri sjúklingar í sitagliptínhópnum urðu þó að hætta mæðferð vegna skorts á verkun, en í glipizíð hópnum. Sjúklingar sem fengu sitagliptín léttust að meðaltali marktækt miðað við grunnlínugildi (-1,5 kg) en sjúklingar sem fengu glipizíð þyngdust marktækt (+1,1 kg). Í þessari rannsókn batnaði próinsúlín – insúlín hlutfallið (stuðullinn fyrir virkni insúlín uppbyggingar og losunar) í sitagliptín mæðferð, en versnaði við glipizíð mæðferð. Tíðni blóðsykursfalls í sitagliptín hópnum (4,9%) var marktækt lægri en hjá glipizíð hópnum (32,0%).

Samanburðarrannsókn með lyfleysu á 660 sjúklingum sem tók 24 vikur var ætlað að meta insúlínsparandi verkun og öryggi sitagliptíns (100 mg einu sinni á dag) sem bætt var við insúlín glargín með eða án metformíns (a.m.k. 1.500 mg) til að efla insúlínmæðferð. Grunnlínugildi HbA_{1c} var 8,74% og grunnlínugildis insúlínskammtur var 37 a.e./dag. Sjúklingar fengu þau fyrirmæli að aðlagða insúlín glargín skammta með tilliti til gilda úr fastandi blóðsykursmælingum úr fingri. Í 24. viku var

aukningin á insúlíndagsskammti 19 a.e./dag hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín en 24 a.e. hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Lækkun á HbA_{1c} hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín og insúlín var -1,31% samanborið við -0,87% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og insúlín (með eða án metformíns), munurinn nam -0,45% [95% CI: -0,60; -0,29]. Tíðni blóðsykursfalls var 25,2% hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín og insúlín (með eða án metformíns) og 36,8% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og insúlín (með eða án metformíns). Mismunurinn var aðallega vegna hærra hlutfalls sjúklinga í lyfleysuhópnum sem upplifðu 3 eða fleiri tilfelli blóðsykursfalls (9,4 á móti 19,1%). Enginn munur var á tíðni alvarlegs blóðsykursfalls.

Rannsókn sem bar saman sitagliptín 25 mg eða 50 mg einu sinni á sólarhring og glipizíð 2,5 mg til 20 mg einu sinni á sólarhring var gerð hjá sjúklingum með miðlungs- og verulega skerta nýrnastarfsemi. Þessi rannsókn tók til 423 sjúklinga með langvarandi skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsúnarhraði < 50 ml/mín.). Eftir 54 vikur var meðal lækkun langtímablóðsykurs (HbA_{1c}) frá grunnlínugildi -0,76% hjá sitagliptíni og -0,64% hjá glipizíði (greining á þýði sem meðhöndlað var samkvæmt rannsóknaráætlun (Per-Protocol Analysis)). Í þessari rannsókn var verkun og öryggi sitagliptíns metið við 25 mg eða 50 mg einu sinni á sólarhring en það reyndist oftast vera svipað því sem skoðað hafði verið í öðrum einlyfjarannsóknum hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Tíðni blóðsykursfalls hjá sitagliptín hópnum (6,2%) var marktækt lægri en hjá glipizíð hópnum (17,0%). Það var einnig marktækur munur á milli hópanna með tilliti til breytinga á líkamsþyngd frá grunnlínu (sitagliptín -0,6 kg; glipizíð +1,2 kg).

Önnur rannsókn bar saman sitagliptín 25 mg á sólarhring við glipizíð 2,5 mg til 20 mg á sólarhring hjá 129 sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í skilun. Eftir 54 vikur var meðal lækkun langtímablóðsykurs (HbA_{1c}) frá grunnlínugildi -0,72% hjá sitagliptíni og -0,87% hjá glipizíði. Í þessari rannsókn var verkun og öryggi metið hjá sitagliptíni við 25 mg einu sinni á sólarhring en það var svipað og sást í öðrum einlyfjarannsóknum á sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Það var ekki marktækur munur á tíðni blóðsykursfalls milli meðferðarhópanna (sitagliptín 6,3%; glipizíð 10,8%).

Í annarri rannsókn sem tók til 91 sjúklings með sykursýki af tegund 2 og langvarandi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.), var öryggi og þol meðferðarinnar metið hjá sitagliptíni 25 mg eða 50 mg einu sinni á sólarhring og reyndist almennt sambærilegt miðað við lyfleysu. Að auki var meðal lækkun langtímablóðsykurs (HbA_{1c}) (sitagliptín -0,59%; lyfleysa -0,18%) og fastandi plasmaglúkósa gilda (sitagliptín -25,5 mg/dl; lyfleysa -3,0 mg/dl), eftir 12 vikur, almennt svipuð og komið hafði fram í öðrum einlyfjarannsóknum hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

TECOS var slembuð rannsókn með 14.671 sjúklingi, með HbA_{1c} ≥ 6,5 til 8,0% ásamt staðfestum hjarta- og æðasjúkdómi og fengu Xelevia (7.332) 100 mg á sólarhring (eða 50 mg á sólarhring, ef eGFR var í upphafi meðferðar ≥ 30 og < 50 ml/mín./1,73 m²) eða lyfleysu (7.339) sem viðbót við hefðbundna grunnmeðferð fyrir HbA_{1c} og áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma, samkvæmt meðferðaráætlun. Sjúklingar með eGFR < 30 ml/mín./1,73 m² voru ekki teknir inn í rannsóknina. Rannsóknin náði til 2.004 sjúklinga ≥ 75 ára og 3.324 sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 60 ml/mín./1,73 m²).

Meðan á rannsókninni stóð var áætlaður heildarmunur á meðaltali (SD) HbA_{1c} hjá sitagliptín- og lyfleysuhópnum 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32, -0,27); p < 0,001.

Aðalendapunktur varðandi hjarta og æðar var samsettur úr fyrsta dauðsfalli af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt, slag sem ekki var banvænt eða sjúkrahúsinnlögn vegna óstöðugrar hjartaangar. Aukaendapunktur vegna hjarta og æða voru m.a. fyrsta dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt, fyrsta tilvik einstakra þátta í samsettum aðalendapunkti, dauðsfall af hvaða orsökum sem er og sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar.

Eftir eftirfylgni í 3 ár (miðgildi) kom í ljós að Xelevia, sem viðbót við hefðbundna meðferð, jók ekki hættu á alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar eða hættu á sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar borið saman við hefðbundna meðferð án Xelevia hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (tafla 3).

Tafla 3. Tíðni samsettra niðurstaðna varðandi hjarta og æðar og lykil aukaniðurstöður

	Xelevia 100 mg		Lyfleysa		Áhættuhlut- fall (95% CI)	p-gildi†
	N (%)	Tíðni á hver 100 sjúklingaár*	N (%)	Tíðni á hver 100 sjúklingaár*		
Greining á hópnum samkvæmt meðferðaráætlun						
Fjöldi sjúklinga	7.332		7.339		0,98 (0,89– 1,08)	<0,001
Samsettur aðalendapunktur (Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt, slag sem ekki var banvænt eða sjúkrahúsinnlögn vegna óstöðugrar hjartaangar)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
Samsettur aukaendapunktur (Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt, slag sem ekki var banvænt)	745 (10,2)	3.6	746 (10,2)	3,6		
Aukaniðurstöður						
Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89- 1,19)	0,711
Öll tilvik hjartadreps (banvæn og ekki banvæn)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81– 1,11)	0,487
Öll tilvik slags (banvæn og ekki banvæn)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79– 1,19)	0,760
Sjúkrahúsinnlögn vegna óstöðugrar hjartaangar	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70– 1,16)	0,419
Dauðsfall af hvaða orsökum sem er	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90– 1,14)	0,875
Sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83– 1,20)	0,983

* Tíðni fyrir hver 100 sjúklingaár er reiknuð sem $100 \times$ (heildarfjöldi sjúklinga með ≥ 1 tilfelli meðan á æskilegu útsetningartímabili stóð á heildar sjúklingaár við eftirfylgni).

† Byggt á Cox líkani lagskiptu eftir svæðum. Fyrir samsetta endapunkta samsvara p-gildi prófi á jafngildi þar sem leitast er við að sýna að áhættuhlutfall sé minna en 1,3. Fyrir alla aðra endapunkta samsvara p-gildi prófi á mismun á áhættuhlutfalli.

‡ Greining á sjúkrahúsinnlögum vegna hjartabilunar var aðlöguð að sögu um hjartabilun við upphaf.

Börn

54 vikna tvíblind rannsókn var gerð til að meta verkun og öryggi sitagliptíns 100 mg einu sinni á sólarhring hjá börnum (á aldrinum 10 til 17 ára) með sykursýki af tegund 2 sem höfðu ekki verið á sykursýkismeðferð í að minnsta kosti 12 vikur (með HbA1c 6,5% til 10%) eða höfðu verið á stöðugum skammti af insúlíni í að minnsta kosti 12 vikur (með HbA1c 7% til 10%). Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort sitagliptín 100 mg einu sinni á sólarhring eða lyfleysu í 20 vikur.

Meðalgrunnlinugildi HbA1c var 7,5 %. Meðferð með sitagliptíni 100 mg skilaði ekki marktækt bættum HbA1c gildum eftir 20 vikur. Lækkun HbA1c gilda hjá sjúklingum sem fengu sitagliptín (N=95) var 0,0% samanborið við 0,2% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (N=95), munurinn nam -0,2% (95% CI: -0,7; 0,3). Sjá kafla 4.2.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Þegar að heilbrigðir einstaklingar tóku inn 100 mg sitagliptín skammt, frásogaðist það hratt og hámarks plasmabéttni (miðgildi T_{max}) átti sér stað 1 - 4 klst. eftir inntöku. Meðal plasma AUC sitagliptíns var 8,52 $\mu\text{M} \cdot \text{klst.}$, hámarkspéttni 950 nM. Heildaraðgengi sitagliptíns er u.þ.b. 87%. Þar

sem fiturík máltíð gefin samtímis sitaglíptíni hefur ekki áhrif á lyfjahvörf þess, má gefa Xelevia bæði með og án matar.

Plasma AUC sitaglíptíns jókst í samræmi við skammtastærð. Þetta gildi ekki fyrir hámarksþéttni og þéttni eftir 24 klst. (hámarksþéttni jókst meira en hlutfall skammtaaukningar benti til og þéttni eftir 24 klst. jókst minna en skammtaaukning benti til).

Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi var um 198 lítrar hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf á stökum 100 mg sitaglíptín skammti í æð. Afturkræf binding sitaglíptíns við plasmaprótein er lág (38%).

Umbrot

Sitaglíptín skilst aðallega óbreytt út með þvagi, og umbrot er minni háttar ferli. Um það bil 79% sitaglíptíns útskilst óbreytt í þvagi.

Eftir inntöku á [¹⁴C]sitaglíptín skammti skildust u.þ.b. 16% af geislavirkninni út sem umbrotsefni sitaglíptíns í þvagi. Vottur af sex umbrotsefnum greindust, en ekki er búist við að efnin taki þátt í DPP-4 hemlavrirkni sitaglíptíns í plasma. *In vitro* rannsóknir sýndu að takmarkað umbrot sitaglíptíns varð fyrir tilstilli aðalensímsins CYP3A4, með hjálp CYP2C8.

In vitro gögn sýndu að sitaglíptín er ekki hemill CYP ísózýms CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eða 2B6, og örvar ekki CYP3A4 og CYP1A2.

Brotthvarf

Þegar heilbrigðir einstaklingar tóku [¹⁴C]sitaglíptín skammt, skildust u.þ.b. 100% af geislavirka skammtinum út í hægðum (13%) og í þvagi (87%) innan einnar viku eftir lyfjagjöf. Sýnilegur helmingunartími eftir inntöku á 100 mg skammti af sitaglíptíni var u.þ.b. 12,4 klukkustundir. Sitaglíptín safnast aðeins fyrir í örlitlu magni við endurtekna skammta. Nýrnaúthreinsun var u.þ.b. 350 ml/mín.

Brotthvarf sitaglíptíns verður fyrst og fremst við nýrnaútskilnað og með virkri pípluseytingu. Sitaglíptín er hvarfefni hOAT-3 (*human organic anion transporter-3*), sem tekur hugsanlega þátt í nýrnaútskilnaði sitaglíptíns. Klínísk þýðing hOAT-3 í flutningi sitaglíptíns hefur ekki verið staðfest. Sitaglíptín er einnig hvarfefni p-glýkópróteins, sem tekur hugsanlega einnig þátt í örvun á nýrnaúthreinsun sitaglíptíns. Samt sem áður dró ciclosporín, sem er p-glýkóprótein hemill, ekki úr nýrnaúthreinsun sitaglíptíns. Sitaglíptín er ekki hvarfefni fyrir flutningspróteinin OCT2, OAT1 eða PEPT1/2. *In vitro* reyndist sitaglíptín ekki hamla OAT3 (IC₅₀=160 µM) eða p-glýkóprótein miðluðum flutningi (allt að 250 µM) við þá plasmabéttni sem skiptir máli við meðferð. Í klínískri rannsókn hafði sitaglíptín örlítill áhrif á plasmabéttni digoxíns, sem bendir til þess að sitaglíptín geti verið vægur hemill p-glýkópróteins.

Sérstakir sjúklingahópar

Lyfjahvörf sitaglíptíns hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 voru almennt svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Opin rannsókn á einum skammti var gerð til að meta lyfjahvörf minnkaðs sitagliptínskammts (50 mg) hjá sjúklingum með langvarandi skerta nýrnastarfsemi á mismunandi stigi samanborið við eðlilega og heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópi. Rannsóknin náði til sjúklinga með vægt, miðlungsmikið og verulega skerta nýrnastarfsemi, sem og sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi í blóðskilun. Auk þess voru áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf sitagliptíns metin hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og vægt, miðlungsmikið og verulega skerta nýrnastarfsemi (nýrnasjúkdómur á lokastigi meðtalinn) með lyfjahvarfagreiningu þýðis.

Samanborið við heilbrigðan samanburðarhóp jókst AUC fyrir sitagliptín í plasma u.þ.b. 1,2-falt hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) ≥ 60 til < 90 ml/mín.) og u.þ.b. 1,6-falt hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) ≥ 45 til < 60 ml/mín.). Þar sem aukning að þessu marki er ekki klínískt mikilvæg er skammtaaðlögun ekki nauðsynleg hjá þessum sjúklingum.

AUC fyrir sitagliptín í plasma jókst um það bil 2-falt hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) ≥ 30 til < 45 ml/mín.) og u.þ.b. 4-falt hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) < 30 ml/mín.), sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi í blóðskilun meðtaldir. Sitagliptín hvarf á meðalhraða við blóðskilun (13,5% við 3- til 4-klukkustunda blóðskilun sem byrjaði 4 klukkustundum eftir lyfjagjöf). Til að ná fram sömu plasmabéttni sitagliptíns og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi er ráðlagt að gefa sjúklingum með GFR < 45 ml/mín. lægri skammta (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta af Xelevia hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsskerta lifrastarfsemi (Child-Pugh-gildi ≤ 9). Engin klínísk reynsla liggur fyrir vegna sjúklinga með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh-gildi > 9). En þar sem sitagliptín skilst aðallega út í gegnum nýrun er ekki búist við að verulega skert lifrastarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf sitagliptíns.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun vegna aldurs. Aldur hafði ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf sitagliptíns á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum í niðurstöðum úr I og II stigs rannsóknum. Aldraðir einstaklingar (65 til 80 ára) voru með u.þ.b. 19% hærri plasmabéttni sitagliptíns en yngri einstaklingar.

Börn

Lyfjahvörf sitagliptíns (50 mg, 100 mg eða 200 mg gefið í stökum skammti) voru rannsökuð hjá börnum (á aldrinum 10 til 17 ára) með sykursýki af tegund 2. Hjá þessum sjúklingahópi var skammtaaðlagað AUC gildi fyrir sitagliptín í plasma u.þ.b. 18% lægra fyrir 100 mg skammt en hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Þetta telst ekki vera klínískt marktækur munur samanborið við fullorðna sjúklinga byggt á flötu sambandi lyfjahvarfa/lyfhrifa (flat PK/PD relationship) á milli 50 mg og 100 mg skammta. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á sitagliptíni hjá börnum yngri en 10 ára.

Aðrir sjúklingahópar

Ekki þarf að breyta skömmtum vegna kyns, kynþáttar, eða líkamsþyngdarstuðuls (BMI). Þessir eiginleikar höfðu engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf sitagliptíns á grundvelli samsettrar greiningar á lyfjahvarfagögnum úr fasa I og þýðisgreiningu á lyfjahvörfum samkvæmt gögnum úr fasa I og fasa II.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkun á nýru og lifur kom fram hjá nagdýrum við almenna útsetningu sem var 58 falt meiri en hjá mönnum, en engin áhrif sást við útsetningu sem var 19 falt meiri en hjá mönnum. Afbriðileikar í framtönnum komu fram hjá rottum við 67 falda klíníska útsetningu. Engin áhrif sást við 58 falda skammta, byggt á 14 vikna rannsókn á rottum. Mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn, er ekki þekkt. Tímabundin meðferðartengd líkamseinkenni, sem sum hver benda til taugaeiturverkunar, m.a.

öndun með opinn munn, munnvatnsmyndun, hvít froðukennd uppköst, ósamhæðar vöðvahreyfingar, skjálfti, minnkuð virkni, og/eða álút staða komu fram hjá hundum þegar útsetning var u.þ.b. 23 föld klínísk útsetning fyrir menn. Að auki sást mjög smávægileg eða smávægileg beinagrindarvöðvahrörnun í vefjum við skammta sem leiddu til almennrar útsetningar sem var u.þ.b. 23 föld dagleg útsetning hjá mönnum. Engin áhrif sáust við útsetningu sem var 6 föld klínísk útsetning.

Ekki hefur verið sýnt fram á erfðaeiturverkun sitagliptíns í forklínískum rannsóknum. Sitagliptín reyndist ekki krabbameinsvaldandi í músum. Hjá rottum kom fram aukin tíðni krabbameins í lifur og nýrnahettukirtilæxla við almenna útsetningu sem jafngilti 58 faldri útsetningu hjá mönnum. Þar sem sýnt hefur verið fram á samsvörun milli eiturverkunar á lifur og æxlismyndunar í lifur í rottum, var þessi aukna tíðni lifraræxla hjá rottum líklega vegna langvinnrar eiturverkunar á lifur við þennan stóra skammt. Vegna hárra öryggismarka (19 föld við þessi mörk skaðlausra áhrifa) eru þessar æxlisbreytingar ekki taldar skipta máli hjá mönnum.

Engar aukaverkanir á frjósemi komu fram hjá karlkyns og kvenkyns rottum sem fengu sitagliptín fyrir og við þörun.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum komu engar aukaverkanir fram af völdum sitagliptíns.

Þegar eiturverkun á æxlun var rannsökuð kom í ljós smávægileg meðferðartengd tíðniaukning aflögunar á rifbeinum (rifbein vantar, eru vanþroska eða bogin) hjá rottuungum við meiri almenna útsetningu en 29 falda útsetningu manna. Eiturverkanir á móður komu fram hjá kanínum við meira en 29 falda útsetningu manna. Vegna hárra öryggismarka bendir þetta ekki til marktækrar hættu fyrir menn. Sitagliptín skilst í miklum mæli yfir í spenamjólk hjá rottum (mjólk/plasma hlutfall: 4:1).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

örkristallaður sellulósi (E460)
vatnsfrítt kalsíumhýdrógenfosfat (E341)
kroskarmellósanatríum (E468)
magnesiumsterat (E470b)
natríumsterýlfúmarat
própýl gallat

Töfluhúð:

pólý (vinýlalkóhól)
makrógól 3350
talkúm (E553b)
títantvíoxíð (E171)
rautt járnnoxíð (E172)
gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ógagnsæjar þynnur (PVC/PE/PVDC eða ál). Pakkningar með 14, 28, 30, 56, 84, 90 eða 98 filmuhúðuðum töflum og 50 x 1 filmuhúðaðar töflur í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Xelevia 25 mg filmuhúðaðar töflur

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

Xelevia 50 mg filmuhúðaðar töflur

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

Xelevia 100 mg filmuhúðaðar töflur

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. mars 2007

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. janúar 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgátinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Xelevia 25 mg filmuhúðaðar töflur
sitagliptín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur sitagliptínfosfateinhýdrat, sem jafngildir 25 mg af sitagliptíni.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur
50 x 1 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Xelevia 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Xelevia 25 mg töflur
sitagliptín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Xelevia 50 mg filmuhúðaðar töflur
sitagliptín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur sitagliptínfosfateinhýdrat, sem jafngildir 50 mg af sitagliptíni.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur
50 x 1 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Xelevia 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVITT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Xelevia 50 mg töflur
sitagliptín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Xelevia 100 mg filmuhúðaðar töflur
sitagliptín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur sitagliptínfosfateinhýdrat, sem jafngildir 100 mg af sitagliptíni.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur
50 x 1 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Xelevia 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Xelevia 100 mg töflur
sitagliptín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Xelevia 25 mg filmuhúðaðar töflur
Xelevia 50 mg filmuhúðaðar töflur
Xelevia 100 mg filmuhúðaðar töflur
sitagliptín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xelevia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xelevia
3. Hvernig nota á Xelevia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xelevia
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xelevia og við hverju það er notað

Xelevia inniheldur virka efnið sitagliptín sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast DPP-4 hemlar (dípeptílopeptíðasa 4 hemlar) og lækka blóðsykursgildi hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Þetta lyf hjálpar til við að auka insúlínmagn sem líkaminn framleiðir eftir máltíð og dregur úr sykrunum sem líkaminn framleiðir sjálfur.

Læknirinn hefur ávísað lyfinu til aðstoðar við lækun blóðsykurs sem er of hár því þú ert með sykursýki af tegund 2. Lyfið má nota eitt sér eða samhliða tilteknum blóðsykurslækkandi lyfjum (insúlíni, metformíni, súlfonýlúrealyfi eða glítazónlyfi), sem þú gætir nú þegar verið að taka við sykursýki, ásamt sérstakri mataræðis- og líkamsþjálfunaráætlun.

Hvað er sykursýki af tegund 2?

Við sykursýki af tegund 2 framleiðir líkaminn ekki nægilegt insúlín og það insúlín sem líkaminn myndar hefur ekki fulla virkni. Líkaminn getur líka myndað of mikinn sykur. Við það hækkar blóðsykurinn (glúkósi). Þetta getur leitt til alvarlegrar heilsufarsskerðingar, til dæmis hjartasjúkdóma, nýrnasjúkdóma, blindu og aflimunar.

2. Áður en byrjað er að nota Xelevia

Ekki má nota Xelevia

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir sitagliptíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Tilkynnt hefur verið um brisbólgu hjá sjúklingum sem hafa tekið Xelevia (sjá kafla 4).

Ef þú finnur fyrir blöðrumyndun í húðinni getur það verið merki um sjúkdóm sem kallast blöðrusóttarlíki. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að taka Xelevia.

Gera skal læknum viðvart ef þú ert með eða hefur haft:

- sjúkdóm í brisi (m.a. brisbólga)
- gallsteina, áfengissýki eða mjög há þríglyseríðgildi (tegund fitu) í blóði. Þessi einkenni geta aukið líkur á að fá brisbólgu (sjá kafla 4)
- sykursýki af tegund 1
- sykursýkis-ketónblóðsýringu (fylgikvilla sykursýki þar sem blóðsykur er hár, hratt dregur úr líkamsþyngd og ógleði eða uppköst fylgja)
- fyrri eða núverandi nýrnasjúkdóma
- ofnæmiseinkenni vegna Xelevia (sjá kafla 4)

Það er ólíklegt að lyfið valdi lágum blóðsykri því það virkar ekki þegar blóðsykurinn er lágur. Þegar lyfið er hinsvegar notað ásamt súlfonýlúrealýfi eða með insúlíni getur blóðsykurinn orðið of lágur (blóðsykursfall). Verið getur að læknirinn minnki skammt súlfonýlúrealýfsins eða insúlínsins.

Börn og unglingar

Börn og unglingar yngri en 18 ára eiga ekki að nota lyfið. Það hefur ekki verkun fyrir börn og unglunga á aldrinum 10 til 17 ára. Ekki er vitað um öryggi og verkun lyfsins fyrir börn yngri en 10 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Xelevia

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sérstaklega er mikilvægt að segja læknum frá því ef þú tekur dígoxín (lyf við óreglulegum hjartslætti og öðrum hjartasjúkdómum). Það getur þurft að mæla magn dígoxíns í blóðinu ef það er tekið samhliða Xelevia.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Lyfið er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Ekki er vitað hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk. Þú átt ekki að nota lyfið ef þú ert með barn á brjósti eða ætlar þér að hafa barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Lyfið hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla og tækja. Hinsvegar hefur verið greint frá svima og svefnhöfða, sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ef lyfið er tekið ásamt lyfjum sem kallast súlfonýlúrea eða með insúlíni getur það valdið blóðsykursfalli sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla eða vinnu án öruggar fótfestu.

Xelevia inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Xelevia

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Venjulegur ráðlagður skammtur er:

- Ein 100 mg filmuhúðuð tafla
- Einu sinni á dag
- Til inntöku

Ef þú ert með nýrnasjúkdóm er hugsanlegt að lækningin ávísi lægri skömmtum (eins og 25 mg eða 50 mg).

Nota má lyfið með eða án matar og drykkjar

Lækningin getur ávísað lyfinu einu sér eða ásamt vissum öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum.

Heilsusamlegt mataræði og líkamspjálfun getur hjálpað líkamanum að nýta glúkósa betur. Á meðan þú tekur Xelevia er mikilvægt að fylgja ráðum læknisins um heilsusamlegt mataræði og líkamspjálfun.

Ef tekinn er stærri skammtur af Xelevia en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af lyfinu en mælt er fyrir um, hafðu þá samband við lækni án tafar.

Ef gleymist að taka Xelevia

Ef þú gleymir skammti, skaltu taka hann eins fljótt og þú getur.

Ef þú manst ekki eftir því fyrir en komið er að næsta skammti, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og halda áfram að taka lyfið eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Xelevia

Þú skalt halda áfram að nota lyfið eins lengi og lækningin ráðleggur þér það, svo þú hafir áfram stjórn á blóðsykrinum. Ekki hætta að nota lyfið án þess að ræða það við lækningu fyrst.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

STÖÐVIÐ notkun Xelevia og hafið tafarlaust samband við lækningu ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

- Alvarlegir og langvarandi verkir í kvið (magasvæði) sem gætu leitt út í bakið með eða án ógleði og uppkasta, þar sem þetta gætu verið merki um bólgu í brisi (brísbólgu).

Ef þú ert með alvarleg ofnæmisviðbrögð (tíðni ekki þekkt), m.a. útbrot, ofsakláða, blöðrur í húð/húðflögnun og þrota í andliti, vörum, tungu og hálsi, sem getur valdið öndunarerfiðleikum eða kyngingarerfiðleikum skaltu hætta að nota lyfið og hringja tafarlaust í lækningu. Hugsanlegt er að lækningin ávísi þér lyfi til að meðhöndla ofnæmisviðbrögðin og öðru lyfi við sykursýkinni.

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir eftir að sitaglíptíni var bætt við metformín: Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): Lágur blóðsykur, ógleði, vindgangur, uppköst.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Kviðverkir, niðurgangur, hægðatregða, svefnhöfði.

Sumir sjúklingar hafa fengið óþægindi af mismunandi toga í maga við upphaf meðferðar með sitaglíptíni ásamt metformíni (tíðni algeng).

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir við notkun sitaglíptíns ásamt súlfonýlúrealyfi og metformíni:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): Lágur blóðsykur.

Algengar: Hægðatregða.

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir við notkun sitagliptíns og píoglitazóns:

Algengar: Vindgangur, þroti í hand- eða fótleggjum.

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir við notkun sitagliptíns samhliða píoglitazóni og metformíni:

Algengar: Þroti í hand- eða fótleggjum.

Sumir sjúklingar hafa fundið fyrir eftirfarandi aukaverkunum við töku sitagliptíns ásamt insúlíni (með eða án metformíns):

Algengar: Flensa.

Sjaldgæfar: Munnþurrkur.

Sumir sjúklingar hafa orðið fyrir eftirfarandi aukaverkunum við notkun á sitagliptíni einu og sér í klínískum rannsóknum eða við notkun á lyfinu einu og sér eftir markaðssetningu og/eða ásamt öðrum sykursýkislyfjum:

Algengar: Lágur blóðsykur, höfuðverkur, sýking í efri öndunarvegi, nefstífla eða nefrennsli og sárindi í hálsi, slitgigt, verkur í hand- eða fótlegg.

Sjaldgæfar: Sundl, hægðatregða, kláði.

Mjög sjaldgæfar: Fækkun blóðflagna.

Tíðni ekki þekkt: Nýrnasjúkdómar (stundum er þörf á blóðskilun), uppköst, liðverkur, vöðvaverkur, bakverkur, millivefslungnasjúkdómur, blöðrusóttarlíki (tegund af blöðrum í húð).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xelevia

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xelevia inniheldur

- Virka innihaldsefnið er sitagliptín.
 - Hver Xelevia 25 mg filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur sitagliptínfosfateinhýdrat, sem jafngildir 25 mg af sitagliptíni.
 - Hver Xelevia 50 mg filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur sitagliptínfosfateinhýdrat, sem jafngildir 50 mg af sitagliptíni.
 - Hver Xelevia 100 mg filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur sitagliptínfosfateinhýdrat, sem jafngildir 100 mg af sitagliptíni.

- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: örkristallaður sellulósi (E460), vatnsfrítt kalsíumhýdrógenfosfat (E341), kroskarmellósanatríum (E468), magnesíumsterat (E470b), natríumsterylíúmarat og própýl gallat.
 - Filmuhúð: pólý (vinýlalkóhól), makrógól 3350, talkúm (E553b), títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172) og gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Xelevia og pakkingastærðir

- Xelevia 25 mg filmuhúðaðar töflur eru kringlóttar, bleikar, filmuhúðaðar töflur merktar með “221” á annarri hliðinni.
- Xelevia 50 mg filmuhúðaðar töflur eru kringlóttar, ljós drapplitaðar, filmuhúðaðar töflur merktar með “112” á annarri hliðinni.
- Xelevia 100 mg filmuhúðaðar töflur eru kringlóttar, drapplitaðar, filmuhúðaðar töflur merktar með “277” á annarri hliðinni.

Ógagnsæjar þynnur (PVC/PE/PVDC og ál). Pakkingar með 14, 28, 30, 56, 84, 90 eða 98 filmuhúðuðum töflum og 50 x 1 filmuhúðaðar töflur í rifgötuðum stakskammta þynnum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
 Tél: +32 (0)27766211
 dpoc_belux@msd.com

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
 Tel.: +36 1 8885300
 hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

BERLIN-CHEMIE AG
 Tel: +49 (0) 30 67070

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
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.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@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Neopharmed Gentili S.p.A.
Tel: +39 02891321
regulatory@neogen.it

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

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@msd.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.