

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tesavel 25 mg filmdrasjerte tabletter
Tesavel 50 mg filmdrasjerte tabletter
Tesavel 100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tesavel 25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat, som tilsvarer 25 mg sitagliptin.

Tesavel 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat, som tilsvarer 50 mg sitagliptin.

Tesavel 100 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat, som tilsvarer 100 mg sitagliptin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Tesavel 25 mg filmdrasjerte tabletter

Rund, rosa filmdrasjert tablett merket med "221" på den ene siden.

Tesavel 50 mg filmdrasjerte tabletter

Rund, lysbeige filmdrasjert tablett merket med «112» på den ene siden.

Tesavel 100 mg filmdrasjerte tabletter

Rund, beige filmdrasjert tablett merket med «277» på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hos voksne pasienter med diabetes mellitus type 2 er Tesavel indisert for å bedre glykemisk kontroll:
som monoterapi:

- hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med diett og fysisk aktivitet alene og hvor metformin er uhensiktsmessig på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse.

som oral kombinasjonsbehandling med:

- metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
- sulfonylurea når diett og fysisk aktivitet sammen med høyeste tolererte dose av sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når metformin er uhensiktsmessig på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse.
- peroksisomproliferatoraktiverende reseptor gamma (PPAR γ) agonist (f. eks. tiazolidindion) når bruk av PPAR γ -agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med en PPAR γ -agonist alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

som oral trippelbehandling i kombinasjon med:

- sulfonylurea og metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
- PPAR γ -agonist og metformin når bruk av PPAR γ -agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Tesavel er også indisert i tillegg til insulin (med eller uten metformin) når diett og fysisk aktivitet sammen med stabil dose insulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen er 100 mg sitagliptin en gang daglig. Ved bruk i kombinasjon med metformin og/eller en PPAR γ -agonist, bør dosen av metformin og/eller PPAR γ -agonisten bør opprettholdes, og Tesavel gis samtidig.

Når Tesavel brukes i kombinasjon med sulfonylurea eller med insulin, kan en lavere dose av sulfonylurea eller med insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

Hvis pasienten glemmer å ta en dose av Tesavel, bør dosen tas så snart pasienten husker det. Det bør ikke tas en dobbel dose samme dag.

Spesielle populasjoner

Redusert nyrefunksjon

Når bruk av sitagliptin i kombinasjon med andre antidiabetiske legemidler overveies, bør betingelsene ved bruk hos pasienter med redusert nyrefunksjon undersøkes.

Hos pasienter med lett redusert nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet [GFR] ≥ 60 til < 90 ml/min) er det ikke nødvendig å justere dosen.

Hos pasienter med moderat redusert nyrefunksjon (GFR ≥ 45 til < 60 ml/min) er det ikke nødvendig å justere dosen.

Hos pasienter med moderat redusert nyrefunksjon (GFR ≥ 30 til < 45 ml/min) er dosen av Tesavel 50 mg en gang daglig.

Hos pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon (GFR ≥ 15 til < 30 ml/min) eller med terminal nyresykdom (ESRD) (GFR < 15 ml/min), inkludert dem som krever hemodialyse eller peritonealdialyse, er dosen av Tesavel 25 mg en gang daglig. Behandlingen kan gis uten hensyn til tidspunktet for dialyse.

Vurdering av nyrefunksjonen er anbefalt før Tesavel initieres og deretter periodisk, da dosejustering er basert på nyrefunksjonen.

Redusert leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat redusert leverfunksjon. Tesavel er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon, og det bør utvises forsiktighet (se pkt. 5.2).

Fordi sitagliptin primært elimineres renalt er likevel ikke alvorlig redusert leverfunksjon forventet å påvirke farmakokinetikken til sitagliptin.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig på grunnlag av alder.

Pediatrisk populasjon

Sitagliptin bør ikke brukes til barn og ungdommer i alderen 10 til 17 år av hensyn til utilstrekkelig effekt. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. Sitagliptin er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter under 10 år.

Administrasjonsmåte

Tesavel kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Tesavel bør ikke gis til pasienter med type 1-diabetes eller til behandling av diabetisk ketoacidose.

Akutt pankreatitt

Bruk av DPP-4-hemmere er satt i sammenheng med risiko for utvikling av akutt pankreatitt. Pasienter må bli informert om karakteristiske symptomer på akutt pankreatitt: vedvarende alvorlige abdominalsmerter. Etter avsluttet behandling med sitagliptin (med eller uten støttebehandling) har det blitt observert at pankreatitten går over, men veldig sjeldne tilfeller av nekrotiserende eller blødende pankreatitt og/eller død har blitt rapportert. Hvis pankreatitt mistenkes må behandling med Tesavel og andre potensielle mistenkte legemidler avsluttes. Hvis akutt pankreatitt blir bekreftet, skal behandlingen med Tesavel ikke startes igjen. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med pankreatitt i anamnesen.

Hypoglykemi ved kombinasjonsbehandling med andre antihyperglykemiske legemidler

I kliniske studier hvor Tesavel ble gitt som monoterapi og som en del av en kombinasjonsbehandling med legemidler som ikke er kjent for å forårsake hypoglykemi (f. eks. metformin og/eller en PPAR γ -agonist), var hyppighet av hypoglykemi som ble rapportert for sitagliptin tilsvarende som for pasienter som fikk placebo. Hypoglykemi er observert ved bruk av sitagliptin sammen med insulin eller et sulfonylureapreparat. Derfor bør en lavere dose av sulfonylureapreparatet eller insulin overveies for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.2).

Redusert nyrefunksjon

Sitagliptin skilles ut gjennom nyrene. For å oppnå plasma konsentrasjon av sitagliptin lik den hos pasienter med normal nyrefunksjon, er lavere dose anbefalt hos pasienter med GFR < 45 ml/min og hos ESRD-pasienter som krever hemodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

Når bruk av sitagliptin i kombinasjon med andre antidiabetiske legemidler overveies, bør betingelsene ved bruk hos pasienter med redusert nyrefunksjon undersøkes.

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner hos pasienter behandlet med sitagliptin er rapportert etter markedsføring. Disse reaksjonene inkluderer anafylaksi, angioødem og grov avskalling av huden inklusiv Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaksjonene inntraff i løpet av de tre første månedene etter behandlingsstart og i noen tilfeller etter den første dosen. Ved mistanke om en overfølsomhetsreaksjon, skal behandlingen med Tesavel avsluttes. Andre potensielle årsaker for hendelsen bør vurderes og alternativ behandling for diabetes bør initieres.

Bulløs pemfigoid

Etter markedsføring er det rapportert om bulløs pemfigoid hos pasienter behandlet med DPP-4-hemmere, deriblant sitagliptin. Dersom det er mistanke om bulløs pemfigoid, må Tesavel seponeres.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på sitagliptin

Kliniske data som er beskrevet nedenfor, antyder at risiko for klinisk relevante interaksjoner er lav ved samtidig bruk av andre legemidler.

In vitro studier indikerer at det primære enzymet, som er ansvarlig for begrenset metabolisme av sitagliptin, er CYP3A4 med bidrag fra CYP2C8. Hos pasienter med normal nyrefunksjon spiller metabolisme, blant annet via CYP3A4, bare en liten rolle i clearance av sitagliptin. Metabolisme kan spille en mer signifikant rolle i eliminasjonen av sitagliptin ved alvorlig redusert nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (ESRD). På grunn av dette er det mulig at potente CYP3A4-hemmere (f. eks. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromycin) kan endre farmakokinetikken til sitagliptin hos pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon eller ESRD. Effekten av potente CYP3A4-hemmere ved redusert nyrefunksjon er ikke vurdert i kliniske studier.

In vitro transportstudier viste at sitagliptin er et substrat for p-glykoprotein og organisk anion transportør-3 (OAT3). OAT3-mediert transport av sitagliptin ble hemmet *in vitro* av probenecid, selv om risikoen for klinisk relevante interaksjoner anses for å være lav. Samtidig bruk av OAT3-hemmere er ikke evaluert *in vivo*.

Metformin: Gjentatt dosering av 1000 mg metformin to ganger daglig sammen med 50 mg sitagliptin to ganger daglig førte ikke til relevante endringer i sitagliptins farmakokinetikk hos pasienter med type 2-diabetes.

Ciklosporin: Det er utført en studie for å vurdere effekten av ciklosporin, en potent hemmer av p-glykoprotein, på sitagliptins farmakokinetikk. Samtidig administrering av en enkel 100 mg oral dose sitagliptin og en enkel 600 mg oral dose ciklosporin økte sitagliptins AUC og C_{max} med henholdsvis ca. 29 % og 68 %. Disse endringene i farmakokinetikken til sitagliptin ble ikke ansett for å være klinisk relevante. Sitagliptins renale clearance ble ikke relevant endret. Relevante interaksjoner forventes derfor ikke med andre p-glykoproteinhemmere.

Effekter av sitagliptin på andre legemidler

Digoksin: Sitagliptin hadde en liten effekt på plasmakonsentrasjonen til digoksin. Etter administrering av 0,25 mg digoksin sammen med 100 mg sitagliptin daglig i 10 dager økte AUC for digoksin i plasma med gjennomsnittlig 11 %, og C_{max} i plasma med gjennomsnittlig 18 %. Ingen dosejusteringer av digoksin anbefales. Pasienter med risiko for digoksinforgiftning bør likevel monitoreres når sitagliptin og digoksin administreres samtidig.

In vitro data antyder at sitagliptin ikke hemmer eller induserer CYP450-isoenzymer. I kliniske studier førte sitagliptin ikke til relevante endringer i farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller perorale antikonseptiva, noe som viser liten tilbøyelighet til å forårsake interaksjoner *in vivo* med substrater av CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og organisk kationtransportør (OCT). Sitagliptin kan være en mild hemmer av p-glykoprotein *in vivo*.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av sitagliptin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. På grunn av manglende data hos mennesker bør ikke Tesavel brukes under graviditet.

Amming

Det er ukjent om sitagliptin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av sitagliptin i melk. Tesavel bør ikke brukes av kvinner som ammer.

Fertilitet

Dyredata tyder ikke på en effekt av behandling med sitagliptin på mannlig og kvinnelig fertilitet. Data fra mennesker mangler.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tesavel har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner bør en likevel ta i betraktning at svimmelhet og somnolens har blitt rapportert.

I tillegg bør pasienter informeres om risikoen for hypoglykemi, når Tesavel er brukt i kombinasjon med sulfonyleurea eller med insulin.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av bivirkningsprofilen

Alvorlige bivirkninger, inkludert pankreatitt og overfølsomhetsreaksjoner er rapportert. Hypoglykemi er rapportert i kombinasjon med sulfonyleurea (4,7 % -13,8 %) og insulin (9,6 %) (se pkt. 4.4).

Bivirkninger i tabellformat

Bivirkninger er listet opp etter organklasser og frekvens: Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkningsfrekvens identifisert fra placebokontrollerte kliniske studier med sitagliptin gitt som monoterapi og etter markedsføring

Bivirkning	Bivirkningsfrekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
trombocytopeni	Sjeldne
Sykdommer i immunsystemet	
overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner ^{*,†}	Frekvens ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
hypoglykemi [†]	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	
hodepine	Vanlige
svimmelhet	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
interstitiell lungesykdom [*]	Frekvens ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	
forstoppelse	Mindre vanlige
oppkast [*]	Frekvens ikke kjent
akutt pankreatitt ^{*,†,‡}	Frekvens ikke kjent
fatal og ikke-fatal blødende og nekrotiserende pankreatitt ^{*,†}	Frekvens ikke kjent

Bivirkning	Bivirkningsfrekvens
Hud- og underhudssykdommer	
pruritus*	Mindre vanlige
angioødem ^{*,†}	Frekvens ikke kjent
utslett ^{*,†}	Frekvens ikke kjent
urtikaria ^{*,†}	Frekvens ikke kjent
kutan vaskulitt ^{*,†}	Frekvens ikke kjent
eksfoliative hud-sykdommer inkludert Stevens-Johnsons syndrom ^{*,†}	Frekvens ikke kjent
bulløs pemfigoid*	Frekvens ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
artralgi*	Frekvens ikke kjent
myalgi*	Frekvens ikke kjent
ryggsmerter*	Frekvens ikke kjent
artropati*	Frekvens ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	
nedsatt nyrefunksjon*	Frekvens ikke kjent
akutt nyresvikt*	Frekvens ikke kjent

* Bivirkningene ble identifisert ved overvåking etter markedsføring.

† Se pkt. 4.4.

‡ Se *TECOS kardiiovaskulær sikkerhetsstudie* under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I tillegg til de legemiddelrelaterte bivirkningene som er nevnt over, ble infeksjon i øvre luftveier og nasofaryngitt rapportert som bivirkninger uavhengig av årsakssammenheng til legemiddel, med forekomst minst 5 % og mer vanlig hos pasienter behandlet med sitagliptin. Ytterligere bivirkninger som er rapportert uavhengig av årsakssammenheng til legemiddel, og som forekom hyppigere hos pasienter behandlet med sitagliptin (nådde ikke 5 %, men forekom > 0,5 % hyppigere hos pasienter som fikk sitagliptin enn i kontrollgruppen) var osteoartritt og smerter i ekstremitetene.

Noen bivirkninger ble sett hyppigere i studier med samtidig bruk av sitagliptin og andre antidiabetika enn i studier med sitagliptin gitt som monoterapi. Dette inkluderte hypoglykemi (frekvens svært vanlig ved kombinasjon med sulfonylurea og metformin), influensa (vanlig ved kombinasjon med insulin (med eller uten metformin)), kvalme og oppkast (vanlig ved kombinasjon med metformin), flatulens (vanlig ved kombinasjon med metformin eller pioglitazon), forstoppelse (vanlig ved kombinasjon med sulfonylurea og metformin), perifert ødem (vanlig ved kombinasjon med pioglitazon eller ved kombinasjon med pioglitazon og metformin), somnolens og diaré (mindre vanlig ved kombinasjon med metformin) og munntørrehet (mindre vanlig ved kombinasjon med insulin (med eller uten metformin)).

Pediatrisk populasjon

Bivirkningsprofilen i kliniske studier med sitagliptin gitt til pediatriske pasienter i alderen 10 til 17 år med type 2-diabetes var sammenlignbar med den som ble observert hos voksne.

TECOS kardiiovaskulær sikkerhetsstudie

«Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin» (TECOS) inkluderte 7332 pasienter som ble behandlet med sitagliptin 100 mg daglig (eller 50 mg daglig dersom eGFR ved baseline var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m²) og 7339 pasienter som ble behandlet med placebo i en «intention-to-treat»-populasjon. Begge behandlinger ble gitt i tillegg til standardbehandling, med mål å oppnå regionale standarder for HbA_{1c} og kardiiovaskulære risikofaktorer. Samlet forekomst av alvorlige bivirkninger hos pasienter som fikk sitagliptin var tilsvarende som hos pasienter som fikk placebo.

I «intention-to-treat»-populasjonen, blant pasienter som brukte insulin og/eller sulfonylurea ved baseline, var forekomsten av alvorlig hypoglykemi 2,7 % hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin og 2,5 % hos pasienter som ble behandlet med placebo. Blant pasienter som ikke brukte insulin og/eller sulfonylurea ved baseline var forekomsten av alvorlig hypoglykemi 1,0 % hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin og 0,7 % hos pasienter som ble behandlet med placebo. Forekomsten av bekreftede hendelser med pankreatitt var 0,3 % hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin og 0,2 % hos pasienter som ble behandlet med placebo.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kontrollerte kliniske forsøk med friske personer ble det gitt enkeltdoser på opptil 800 mg sitagliptin. Minimale økninger i QTc, som ikke ble ansett for å være klinisk relevant, ble observert i en studie med en dose på 800 mg sitagliptin. Det foreligger ingen erfaring med doser over 800 mg i kliniske studier. I flerdosestudier i fase I var det ingen doserelaterte kliniske bivirkninger observert med sitagliptin i doser opptil 600 mg per dag i perioder opptil 10 dager og 400 mg per dag i perioder opptil 28 dager.

Ved overdosering er det rimelig å bruke vanlige støttetiltak, for eksempel fjerning av uabsorbert materiale fra fordøyelseskanaalen, klinisk monitorering (inkludert elektrokardiogram) og eventuelt iverksetting av støttebehandling hvis nødvendig.

Sitagliptin kan bare i liten grad dialyseres. I kliniske studier ble cirka 13,5 % av dosen fjernet i løpet av hemodialysebehandling på 3 til 4 timer. Forlenget hemodialyse kan vurderes hvis dette anses som klinisk egnet. Det er ikke kjent om sitagliptin kan dialyseres via peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler til diabetesbehandling, dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmere, ATC-kode: A10BH01.

Virkningsmekanisme

Tesavel tilhører en klasse orale antihyperglykemiske midler som kalles dipeptidylpeptidase 4-hemmere (DPP-4). Bedringen i den glykemiske kontrollen som er sett med dette legemidlet, kan være mediert ved økning av nivåene av aktive inkretinhormoner. Inkretinhormoner, inkludert glukagon-lik peptid-1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotropisk peptid (GIP), frigjøres av tarmene i løpet av dagen, og nivåene stiger som respons på et måltid. Inkretinene er en del av et endogent system som er involvert i den fysiologiske reguleringen av glukosehomeostase. Når blodglukosekonsentrasjonen er normal eller forhøyet, øker GLP-1 og GIP-syntesen og frigjøringen av insulin fra betaceller i bukspyttkjertelen via intracellulære signalbaner som involverer syklisk AMP. Det er vist at behandling med GLP-1- eller DPP-4-hemmere i dyremodeller av type 2-diabetes bedrer betacellenes respons på glukose og stimulerer insulinfrigjøringen og biosyntesen av insulin. Med høyere insulinnivåer øker glukoseopptaket i vev. I tillegg senker GLP-1 glukagonsekresjonen fra alfaceller i bukspyttkjertelen. Redusert glukagonkonsentrasjon og høyere insulinnivå fører til redusert glukoseproduksjon i leveren, noe som fører til en reduksjon i blodglukosenivået. Effekten av GLP-1 og GIP er glukoseavhengig slik at når blodglukosekonsentrasjonen er lav, ses ingen stimulering av insulinfrigjøring eller suppresjon av glukagonsekresjon via GLP-1. For både GLP-1 og GIP forsterkes stimuleringen av insulinfrigjøringen når glukose øker over normal konsentrasjon. Videre svekker ikke GLP-1 den normale glukagonresponsen på hypoglykemi. Aktiviteten til GLP-1 og GIP begrenses av

DPP-4-enzymet, som raskt hydrolyserer inkretinene til å produsere inaktive produkter. Sitagliptin hindrer hydrolysing av inkretinhormoner via DPP-4, og øker dermed plasmakonsentrasjonene av de aktive formene av GLP-1 og GIP. Ved å øke nivået av aktive inkretiner, øker sitagliptin insulinfrigjøringen og reduserer glukagonnivåer på en glukoseavhengig måte. Hos pasienter med type 2-diabetes med hyperglykemi fører disse endringene i insulin- og glukagonnivåer til lavere hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) og lavere fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner. Den glukoseavhengige mekanismen for sitagliptin er forskjellig fra mekanismen til sulfonylureapreparater som øker insulinutskillelsen selv om glukosenivået er lavt og kan føre til hypoglykemi hos pasienter med type 2-diabetes og hos friske personer. Sitagliptin er en potent og svært selektiv hemmer av enzymet DPP-4 og hemmer ikke de nært relaterte enzymene DPP-8 og DPP-9. ved terapeutiske konsentrasjoner.

I en todagers studie hos friske frivillige økte sitagliptin alene konsentrasjonen av aktiv GLP-1 mens metformin alene økte konsentrasjonen av aktiv og total GLP-1 tilsvarende. Samtidig administrasjon av sitagliptin og metformin hadde en tilleggseffekt på konsentrasjonen av aktiv GLP-1. Sitagliptin, men ikke metformin, økte konsentrasjonen av aktiv GLP.

Klinisk effekt og sikkerhet

Generelt forbedret sitagliptin den glykemiske kontrollen hos voksne pasienter med type 2-diabetes når det ble gitt som monoterapi eller i kombinasjons-behandling (se tabell 2).

Det er utført to studier for å evaluere effekten og sikkerheten av sitagliptin som monoterapi. Behandling med sitagliptin 100 mg én gang daglig som monoterapi ga en signifikant bedring i HbA_{1c}, fastende plasmaglukose (FPG) og 2-timers postprandial glukose (2-timers PPG) sammenlignet med placebo i to studier, en med 18 og en med 24 ukers varighet. Forbedring av surrogatmarkører for betacellefunksjon, inkludert HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), proinsulin/insulinratio og målinger av betacellerrespons fra den hyppig samplede måltidtoleransetesten ble sett. Insidensen av hypoglykemi som ble observert hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin, var lik den i placebogruppen. Ikke i noen av studiene økte kroppsvekten fra baseline hos pasienter som fikk sitagliptin, sammenlignet med en liten reduksjon hos pasienter som fikk placebo.

Sitagliptin 100 mg én gang daglig førte til signifikant forbedring av glykemiske parametere sammenlignet med placebo i to 24-ukers studier med sitagliptin som tilleggsbehandling, en i kombinasjon med metformin og en i kombinasjon med pioglitazon. Endring fra baseline i kroppsvekt var lik for pasienter behandlet med sitagliptin i forhold til placebo. I disse studiene ble det rapportert om lik forekomst av hypoglykemi hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin eller placebo.

En 24-ukers placebokontrollert studie ble utformet for å evaluere effekten og sikkerheten av sitagliptin (100 mg én gang daglig) sammen med glimepirid alene eller glimepirid i kombinasjon med metformin. Sitagliptin i tillegg til enten glimepirid alene eller til glimepirid og metformin førte til signifikant forbedring i glykemiske parametre. Pasienter behandlet med sitagliptin hadde beskjeden økning i kroppsvekt sammenlignet med dem som fikk placebo.

En 26-ukers placebokontrollert studie ble utformet for å evaluere effekten og sikkerheten av sitagliptin (100 mg én gang daglig) i tillegg til kombinasjonen pioglitazon og metformin. Sitagliptin i tillegg til pioglitazon og metformin førte til signifikant forbedring i glykemiske parametre. Endring fra baseline i kroppsvekt var lik hos pasienter behandlet med sitagliptin sammenlignet med placebo. Insidensen av hypoglykemi var også lik hos pasienter behandlet med sitagliptin og placebo.

En 24-ukers placebokontrollert studie ble utformet for å evaluere effekten og sikkerheten av sitagliptin (100 mg én gang daglig) i tillegg til insulin (som stabil dose i minst 10 uker) med eller uten metformin (minst 1500 mg). Hos pasienter som tok ferdigblandet insulin var daglig gjennomsnittsdose 70,9 E/dag. Hos pasienter som tok ikke ferdigblandet (middels/langtidsvirkende) insulin var daglig gjennomsnittsdose 44,3 E/dag. Sitagliptin i tillegg til insulin førte til signifikant forbedring i glykemiske parametre. Det var ingen relevant endring i kroppsvekten fra utgangspunktet i noen av gruppene.

I en 24 ukers placebokontrollert studie med faktoriell design, førte sitagliptin 50 mg to ganger daglig i kombinasjon med metformin (500 mg eller 1000 mg to ganger daglig) til signifikant forbedring av glykemiske parametere sammenlignet med monoterapi. Reduksjon i kroppsvekt med kombinasjonen sitagliptin og metformin var lik som sett for metformin alene eller placebo. Det var ingen endring fra utgangspunktet hos pasienter som tok sitagliptin alene. Forekomsten av hypoglykemi var lik på tvers av behandlingsgruppene.

Tabell 2. HbA_{1c} resultater fra placebokontrollerte monoterapi og kombinasjonsterapistudier*

Studie	Gjennomsnitt baseline HbA _{1c} (%)	Gjennomsnittsendring fra baseline HbA _{1c} (%) †	Placebokorrigert gjennomsnittsendring fra baseline HbA _{1c} (%) † (95 % KI)
Monoterapistudier			
Sitagliptin 100 mg én gang daglig [§] (N=193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8; -0,4)
Sitagliptin 100 mg én gang daglig (N=229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0; -0,6)
Kombinasjonsterapistudier			
Sitagliptin 100 mg daglig i tillegg til pågående metformin behandling (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8; -0,5)
Sitagliptin 100 mg daglig i tillegg til pågående pioglitazon behandling (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)
Sitagliptin 100 mg daglig i tillegg til pågående glimepirid behandling (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8; -0,3)
Sitagliptin 100 mg daglig i tillegg til pågående glimepirid + metformin behandling (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)
Sitagliptin 100 mg en gang daglig i tillegg til pågående pioglitazon + metformin behandling [#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0; -0,5)
Startbehandling (to ganger daglig) : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8; -1,3)
Startbehandling (to ganger daglig) : Sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3; -1,8)
Sitagliptin 100 mg én gang daglig i tillegg til pågående behandling med insulin (+/- metformin) (N=305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 ^{‡¶} (-0,7; -0,4)

* Alle pasientene behandlet i populasjonen («intention-to-treat»-analyse).

† Minste kvadrat gjennomsnitt justert for tidligere antihyperglykemisk behandling status og baseline.

‡ p<0,001 sammenlignet med placebo eller placebo + kombinasjonsbehandling.

§ HbA_{1c} (%) i uke 18.

|| HbA_{1c} (%) i uke 24.

HbA_{1c} (%) i uke 26.

¶ Minste kvadrat gjennomsnitt justert for metformin bruk ved visitt 1 (ja/nei), insulin bruk ved visitt 1 (ferdigblandet versus ikke ferdigblandet [middels eller langtidsvirkende]) og baselineverdier. Ved stratum behandling (bruk av metformin og insulin) var det ikke signifikante interaksjoner ($p > 0,10$).

En 24- ukers aktivkontrollert (metformin) studie ble utformet for å evaluere effekt og sikkerhet av sitagliptin 100 mg én gang daglig ($N=528$) sammenlignet med metformin ($N=522$) hos pasienter med inadekvat glykemisk kontroll på diett og i fysisk aktivitet og som ikke var på antihyperglykemisk behandling (ikke behandlet de siste 4 månedene). Gjennomsnittsdosen av metformin var ca. 1900 mg per dag. Reduksjonen i HbA_{1c} for gjennomsnitts baselineverdier på 7,2 % var $-0,43$ % for sitagliptin og $-0,57$ % for metformin (per protokoll analyse). Den samlede forekomsten av gastrointestinale bivirkninger antatt som legemiddelrelaterte hos pasienter behandlet med sitagliptin var 2,7 % sammenlignet med 12,6 % hos pasienter behandlet med metformin. Forekomsten av hypoglykemi var ikke signifikant forskjellig mellom behandlingsgruppene (sitagliptin, 1,3 %; metformin, 1,9 %). Kroppsvekten minsket fra baseline i begge gruppene (sitagliptin, $-0,6$ kg; metformin $-1,9$ kg).

I en studie som sammenlignet effekten og sikkerheten ved å gi sitagliptin 100 mg én gang daglig i tillegg eller glipizid (sulfonylure) som tilleggsbehandling hos pasienter med inadekvat glykemisk kontroll ved monoterapi med metformin, var sitagliptin lik glipizid når det gjaldt å redusere HbA_{1c} . Gjennomsnittsdosen av glipizid, som ble brukt i sammenligningsgruppen, var 10 mg daglig hvor ca. 40 % av pasientene krevde en glipiziddose på ≤ 5 mg/dag gjennom hele studien. Flere pasienter i sitagliptingruppen avsluttet likevel på grunn av manglende effekt enn i glipizidgruppen. Pasienter som ble behandlet med sitagliptin, viste en betydelig gjennomsnittlig reduksjon i kroppsvekt fra baseline sammenlignet med en signifikant vektøkning hos pasienter som fikk glipizid ($-1,5$ vs $+1,1$ kg). I denne studien ble forholdet mellom proinsulin og insulin (en markør for yteevnen/effektiviteten til syntesen og frigiving av insulin) forbedret med sitagliptin og forverret med glipizidbehandling. Insidensen av hypoglykemi i sitagliptingruppen (4,9 %) var signifikant lavere enn i glipizidgruppen (32,0 %).

En 24-ukers placebokontrollert studie med 660 pasienter ble designet for å vurdere insulinsparende effekt og sikkerhet av sitagliptin (100 mg en gang daglig) gitt i tillegg til insulinglargin, med eller uten metformin (minst 1500 mg), i løpet av intensivering av insulinbehandling. HbA_{1c} ved baseline var 8,74 % og insulindose ved baseline var 37 IU/dag. Pasientene ble instruert til å titrere dosen med insulinglargin basert på fastende glukoseverdier målt ved fingerstikk. I uke 24 var økningen i daglig insulindose 19 IU/dag hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin og 24 IU/dag hos pasienter som ble behandlet med placebo. Reduksjonen i HbA_{1c} hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin og insulin (med eller uten metformin) var $-1,31$ % sammenliknet med $-0,87$ % hos pasienter som ble behandlet med placebo og insulin (med eller uten metformin), en forskjell på $-0,45$ % [95 % KI: $-0,60$; $-0,29$]. Forekomsten av hypoglykemi var 25,2 % hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin og insulin (med eller uten metformin) og 36,8 % hos pasienter som ble behandlet med placebo og insulin (med eller uten metformin). Forskjellen skyldtes hovedsakelig at en høyere prosentandel av pasienter i placebogruppen opplevde 3 eller flere episoder med hypoglykemi (9,4 vs. 19,1 %). Det var ingen forskjell i forekomsten av alvorlig hypoglykemi.

En studie som sammenlignet sitagliptin 25 mg eller 50 mg én gang daglig med glipizid 2,5 til 20 mg/dag ble utført hos pasienter med moderat til alvorlig redusert nyrefunksjon. I denne studien deltok 423 pasienter med kronisk redusert nyrefunksjon (estimert glomerulusfiltrasjonshastighet < 50 ml/min). Etter 54 uker var gjennomsnittsreduksjon fra baseline i HbA_{1c} $-0,76$ % med sitagliptin og $-0,64$ % med glipizid (per protokoll-analyser). I denne studien var effekten og sikkerhetsprofilen av sitagliptin 25 eller 50 mg én gang daglig generelt lik observasjoner i andre monoterapi studier hos pasienter med normal nyrefunksjon. Insidensen av hypoglykemi i sitagliptingruppen (6,2 %) var signifikant lavere enn i glipizidgruppen (17,0 %). Det var også en signifikant forskjell mellom gruppene vedrørende endring fra baseline kroppsvekt (sitagliptin $-0,6$ kg; glipizid $+1,2$ kg).

I en annen studie som sammenlignet sitagliptin 25 mg én gang daglig med glipizid 2,5 til 20 mg/dag ble utført hos 129 pasienter med ESRD som fikk dialyse. Etter 54 uker var gjennomsnitts reduksjon fra baseline i HbA_{1c} $-0,72$ % med sitagliptin og $-0,87$ % med glipizid. I denne studien var effekten og sikkerhetsprofilen av sitagliptin 25 mg én gang daglig generelt lik observasjoner i andre

monoterapistudier hos pasienter med normal nyrefunksjon. Insidensen av hypoglykemi var ikke signifikant forskjellig mellom behandlingsgruppene (sitagliptin 6,3 %; glipizid 10,8 %).

I en annen studie som involverte 91 pasienter med type 2-diabetes og kronisk redusert nyrefunksjon (kreatininclearance <50 ml/min) var sikkerheten og tolerabiliteten ved behandling med sitagliptin 25 eller 50 mg én gang daglig generelt lik placebo. I tillegg var gjennomsnittsreduksjonen i HbA_{1c} (sitagliptin -0,59 %; placebo -0,18 %) og FPG (sitagliptin -25,5 mg/dl; placebo -3,0 mg/dl) etter 12 uker generelt lik det som ble observert i andre monoterapistudier hos pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

TECOS var en randomisert studie med 14 671 pasienter i en «intention-to-treat»-populasjon med HbA_{1c} ≥ 6,5 til 8,0 % med etablert kardiovaskulær sykdom. Pasientene fikk sitagliptin (7332) 100 mg daglig (eller 50 mg daglig dersom eGFR ved baseline var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m²) eller placebo (7339) i tillegg til regional standardbehandling for HbA_{1c} og kardiovaskulære risikofaktorer. Pasienter med eGFR < 30 ml/min/1,73 m² ble ikke inkludert i studien. Studiepopulasjonen besto av 2004 pasienter ≥ 75 år og 3324 pasienter med redusert nyrefunksjon (eGFR < 60ml/min/1,73 m²).

I løpet av studien var den totale estimerte gjennomsnittlige forskjellen (standardavvik) i HbA_{1c} mellom sitagliptin- og placebogruppene 0,29 % (0,01), 95 % KI (-0,32, -0,27), p < 0,001.

Det primære kardiovaskulære endepunktet var en samling av først forekommende av kardiovaskulære død, ikke-fatale myokardinfarkt, ikke-fatale slag eller sykehusinnleggelse for ustabil angina. Sekundære kardiovaskulære endepunkter besto av først forekommende av kardiovaskulære død, ikke-fatale myokardinfarkt eller ikke-fatale slag, først forekommende av de individuelle komponentene av det primært sammensatte endepunktet, mortalitet av enhver årsak og sykehusinnleggelse for kongestiv hjertesvikt.

Risiko for store kardiovaskulære hendelser eller sykehusinnleggelse for hjertefeil var ikke økt etter oppfølging i median 3 år med bruk av sitagliptin i tillegg til standardbehandling, sammenliknet med standardbehandling uten sitagliptin hos pasienter med type 2 diabetes (tabell 3).

Tabell 3. Hyppighet av sammensatte kardiovaskulære utfall og sekundære hovedutfall

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Hasardratio (95% KI)	p-verdi [†]
	N (%)	Forekomst per 100 pasientår*	N (%)	Forekomst per 100 pasientår*		
Analyse i «Intention-to-Treat»-populasjonen						
Antall pasienter	7332		7339		0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Primært sammensatt endepunkt (Kardiovaskulær død, ikke- fatalt myokardinfarkt, ikke- fatalt slag eller sykehusinnleggelse for ustabil angina)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
Sekondært sammensatt endepunkt (Kardiovaskulær død, ikke- fatalt myokardinfarkt eller ikke-fatalt slag)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6		
Sekondært utfall						<0,001
Kardiovaskulær død	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	
Alle myokardinfarkt (fatale og ikke-fatale)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Hasardratio (95% KI)	p-verdi [†]
	N (%)	Forekomst per 100 pasientår*	N (%)	Forekomst per 100 pasientår*		
Alle slag (fatale og ikke-fatale)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Sykehusinnleggelse for ustabil angina	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Død uavhengig av årsak	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Sykehusinnleggelse for hjertesvikt [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Forekomst per 100 pasientår er beregnet som $100 \times (\text{totalt antall pasienter med } \geq 1 \text{ hendelse i løpet av en egnet eksponeringsperiode per totalt antall pasientår med oppfølging})$.

[†] Basert på en Cox-modell stratifisert på region. For sammensatte endepunkter tilsvarer p-verdiene en test av non-inferiority som søker å vise at hasardratio er mindre enn 1,3. For alle andre endepunkter tilsvarer p-verdiene en test av forskjellene i hasardrater.

[‡] Analysen av sykehusinnleggelser for hjertesvikt ble ved baseline justert for tidligere hjertesvikt.

Pediatrisk populasjon

En dobbeltblind studie over 54 uker ble gjennomført for å vurdere effekt og sikkerhet av sitagliptin 100 mg en gang daglig hos pediatriske pasienter (10 til 17 år gamle) med type 2-diabetes. Pasientene hadde vært uten antihyperglykemisk behandling i minst 12 uker (med HbA1c 6,5 % til 10 %) eller hadde fått stabil dose med insulin i minst 12 uker (med HbA1c 7 % til 10 %). Pasientene var randomisert til sitagliptin 100 mg en gang daglig eller placebo i 20 uker.

Gjennomsnittlig HbA1c ved baseline var 7,5 %. Behandling med sitagliptin 100 mg ga ingen signifikant bedring i HbA1c ved uke 20. Reduksjon i HbA1c hos pasienter behandlet med sitagliptin (N=95) var 0,0 % sammenlignet med 0,2 % hos pasienter behandlet med placebo (N=95), en forskjell på -0,2 % (95 % KI: -0,7; 0,3). Se pkt. 4.2.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering av en dose på 100 mg til friske personer ble sitagliptin raskt absorbert med maksimal plasmakonsentrasjon (median $T_{\max}$) etter 1 til 4 timer etter inntak av dosen. Gjennomsnittlig AUC i plasma for sitagliptin var $8,52 \mu\text{M} \cdot \text{t}$, $C_{\max}$ var 950 nM. Sitagliptins absolutte biotilgjengelighet er ca. 87 %. Sitagliptin er blitt gitt sammen med svært fettholdige måltider uten at dette hadde noen effekt på farmakokinetikken, og Tesavel kan derfor gis med eller uten mat.

AUC i plasma for sitagliptin økte på en doseproporsjonal måte. Doseproporsjonalitet ble ikke etablert for $C_{\max}$ og $C_{24\text{t}}$ ($C_{\max}$ økte mer enn på en doseproporsjonal måte, og $C_{24\text{t}}$ økte mindre enn på en doseproporsjonal måte).

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state etter en intravenøs enkeltdose på 100 mg sitagliptin til friske personer er ca. 198 liter. Fraksjonen av sitagliptin som er reversibelt bundet til plasmaproteiner, er lav (38 %).

Biotransformasjon

Sitagliptin utskilles hovedsakelig uendret i urinen, og metabolisme er av liten betydning. Ca. 79 % av sitagliptin utskilles uendret i urinen.

Etter en oral [^{14}C]-dose med sitagliptin, ble ca. 16 % av radioaktiviteten utskilt som sitagliptinmetabolitter. Spor av seks metabolitter ble oppdaget, og det forventes ikke at disse vil bidra til sitagliptins DPP-4-hemmende aktivitet i plasma. *In vitro*-studier indikerer at det primære enzymet som står for den begrensede metabolismen av sitagliptin, er CYP3A4 med bidrag fra CYP2C8.

In vitro data viste at sitagliptin ikke er en hemmer av CYP-isozymerne CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 og 2B6, og er ikke en inducer av CYP3A4 og CYP1A2.

Eliminasjon

Etter administrering av en oral dose [^{14}C]-sitagliptin til friske personer, ble ca. 100 % av den administrerte radioaktiviteten utskilt i feces (13 %) eller urin (87 %) innen en uke etter dosering. Den tilsynelatende terminale $t_{1/2}$ etter en oral dose på 100 mg av sitagliptin var ca. 12,4 timer. Sitagliptin akkumuleres bare minimalt med flere doser. Renal clearance var ca. 350 ml/min.

Eliminasjonen av sitagliptin skjer primært via renal utskillelse og involverer aktiv tubulær sekresjon. Sitagliptin er et substrat for hOAT-3 (human organic anion transporter-3), som kan være involvert i den renale eliminasjonen av sitagliptin. Den kliniske relevansen av hOAT-3 i sitagliptintransport er ikke fastslått. Sitagliptin er også et substrat av p-glykoprotein, som også kan være involvert i mediering av den renale eliminasjonen av sitagliptin. Ciklosporin, en p-glykoproteinhemmer, reduserte imidlertid ikke den renale clearance av sitagliptin. Sitagliptin er ikke et substrat for OCT2 eller OAT1 eller PEPT1/2 transportører. *In vitro* hemmer ikke sitagliptin OAT3 ($\text{IC}_{50}=160\text{ }\mu\text{M}$) eller p-glykoprotein (opp til $250\text{ }\mu\text{M}$) mediert transport ved terapeutisk relevante plasmakonsentrasjoner. I en klinisk studie hadde sitagliptin en liten effekt på plasmadigoksinkonsentrasjoner, noe som indikerer at sitagliptin kan være en mild hemmer av p-glykoprotein.

Pasientkarakteristika

Farmakokinetikken til sitagliptin var som regel lik hos friske personer og hos pasienter med type 2-diabetes.

Redusert nyrefunksjon

En åpen enkeltdosestudie ble utført for å evaluere farmakokinetikken til en redusert dose av sitagliptin (50 mg) hos pasienter med varierende grad av kronisk redusert nyrefunksjon sammenlignet med normale, friske kontrollpersoner. Studien inkluderte pasienter med lett, moderat og alvorlig redusert nyrefunksjon, og pasienter med ESRD på hemodialyse. I tillegg ble effektene av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til sitagliptin vurdert hos pasienter med type 2-diabetes og lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (inkludert ESRD) ved bruk av populasjonsfarmakokinetiske analyser.

Sammenlignet med normale, friske kontrollpersoner økte AUC i plasma for sitagliptin henholdsvis ca. 1,2 ganger og 1,6 ganger hos pasienter med lett redusert nyrefunksjon ($\text{GFR} \geq 60$ til $< 90\text{ ml/min}$) og hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} \geq 45$ til $< 60\text{ ml/min}$). Da økninger i denne størrelsesorden ikke er av klinisk betydning, er det ikke nødvendig med dosejustering hos disse pasientene.

AUC i plasma for sitagliptin økte ca. 2 ganger hos pasienter med moderat redusert nyrefunksjon ($\text{GFR} \geq 30$ til $< 45\text{ ml/min}$), og ca. 4 ganger hos pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon ($\text{GFR} < 30\text{ ml/min}$), inkludert pasienter med ESRD på hemodialyse. Sitagliptin ble i liten grad fjernet med hemodialyse (13,5 % i løpet av en hemodialysebehandlingen på 3 til 4 timer som startet 4 timer etter inntak av dosen). For å oppnå plasmakonsentrasjon av sitagliptin lik den hos pasienter med normal nyrefunksjon er lavere dose anbefalt hos pasienter med $\text{GFR} < 45\text{ ml/min}$ (se pkt. 4.2).

Redusert leverfunksjon

Ingen dosejustering av Tesavel er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat redusert leverfunksjon (Child-Pugh-score ≤ 9). Det foreligger ingen klinisk erfaring med pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon (Child-Pugh-score > 9), men siden sitagliptin primært utskilles via nyrene, forventes det ikke at alvorlig redusert leverfunksjon vil påvirke sitagliptins farmakokinetikk.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig på grunnlag av alder. Alder hadde ingen klinisk relevant innvirkning på sitagliptins farmakokinetikk basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av data i fase I- og fase II-studier. Eldre personer (65 til 80 år) hadde ca. 19 % høyere plasmakonsentrasjoner av sitagliptin sammenlignet med yngre personer.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til sitagliptin (enkeltdose på 50 mg, 100 mg eller 200 mg) ble undersøkt hos pediatriske pasienter (10 til 17 år gamle) med type 2-diabetes. I denne populasjonen var dosejustert AUC i plasma for sitagliptin cirka 18 % lavere sammenlignet med en dose på 100 mg hos voksne pasienter med type 2-diabetes. Basert på det flate farmakokinetikk/farmakodynamikk-forholdet mellom dosene 50 mg og 100 mg, er ikke denne forskjellen vurdert å være av klinisk betydning sammenlignet med voksne pasienter. Det er ikke gjort studier med sitagliptin hos pediatriske pasienter i alderen < 10 år.

Andre pasientkarakteristika

Ingen dosejustering er nødvendig basert på kjønn, rase eller kroppsmasseindeks (BMI). Disse karakteristikaene hadde ingen klinisk relevante effekter på sitagliptins farmakokinetikk basert på en sammensatt analyse av farmakokinetiske fase I-data og en populasjonsfarmakokinetisk analyse av fase I- og fase II-data.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nyre- og levertoksisitet er observert hos gnagere ved systemiske eksponeringsnivåer som var 58 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker, mens «ingen-effekt»-nivået ble funnet å være 19 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker. Abnormiteter i fortennene ble sett hos rotter ved eksponeringsnivåer som var 67 ganger høyere enn det kliniske eksponeringsnivået, mens «ingen-effekt»-nivået var 58 ganger høyere basert på en studie med rotter over 14 uker. Relevansen av disse funnene for mennesker er ukjent. Forbigående behandlingsrelaterte fysiske tegn, hvorav noen som antyder nervetoksisitet, for eksempel pusting med åpen munn, sikling, hvitt, skummende oppkast, ataksi, skjelving, redusert aktivitet og/eller krum holdning, ble observert hos hunder ved eksponeringsnivåer som var ca. 23 ganger høyere enn det kliniske eksponeringsnivået. I tillegg ble svært mild til mild skjelettmuskeldegenerering også sett histologisk ved doser som førte til systemiske eksponeringsnivåer som var ca. 23 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker. «Ingen-effekt»-nivået for disse funnene var ved en eksponering som var 6 ganger høyere enn det kliniske eksponeringsnivået.

Sitagliptin har ikke vist seg å være gentoksisk i prekliniske studier. Sitagliptin var ikke karsinogent hos mus. Hos rotter var det økt insidens av leveradenomer og -karsinomer ved systemiske eksponeringsnivåer som var 58 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker. Siden det er vist at levertoksisitet korrelerer med induksjon av hepatisk neoplasia hos rotter, var denne økte insidensen av levertumorer hos rotter sannsynligvis sekundær til kronisk levertoksisitet ved denne høye dosen. På grunn av den høye sikkerhetsmarginen (19 ganger høyere enn «ingen-effekt»-nivået for dette funnet), anses disse neoplastiske endringene ikke å være relevante for mennesker.

Ingen bivirkninger med hensyn til fertilitet ble sett hos hann- og hunnrotter som fikk sitagliptin før og i paringstiden.

I en studie av pre-/postnatal utvikling hos rotter hadde sitagliptin ingen bivirkninger.

Studier av reproduksjonstoksisitet viste en svak behandlingsrelatert økt insidens av føtale ribbensmalformasjoner (manglende, hypoplastiske og bølgeformede ribben) i avkom av rotter ved systemiske eksponeringsnivåer som var over 29 ganger høyere enn eksponeringsnivåene for mennesker. Maternell toksisitet ble sett hos kaniner ved eksponeringsnivåer som var over 29 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker. På grunn av de høye sikkerhetsmarginene tyder ikke disse funnene på en relevant risiko for reproduksjonen hos mennesker. Sitagliptin utskilles i betydelige mengder i morsmelken hos rotter (melk/plasma-forhold: 4:1).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt (E341)
Krysskarmellosenatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumstearyl fumarat
Propylgallat

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Talkum (E553b)
Titandioksid (E171)
Jernoksid, rødt (E172)
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C .

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ugjennomsiktige blisterpakninger (PVC/PE/PVDC og aluminium). Pakninger på 14, 28, 30, 56, 84, 90 eller 98 filmdrasjerte tabletter og 50 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte enkeltdose-blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Tesavel 25 mg filmdrasjerte tabletter

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 filmdrasjerte tabletter

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 filmdrasjerte tabletter

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. januar 2008

Dato for siste fornyelse: 20. september 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tesavel 25 mg filmdrasjerte tabletter
sitagliptin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat som tilsvarer 25 mg sitagliptin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tesavel 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tesavel 25 mg tabletter
sitagliptin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tesavel 50 mg filmdrasjerte tabletter
sitagliptin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat som tilsvarer 50 mg sitagliptin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tesavel 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tesavel 50 mg tabletter
Sitagliptin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tesavel 100 mg filmdrasjerte tabletter
sitagliptin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat som tilsvarer 100 mg sitagliptin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tesavel 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tesavel 100 mg tabletter
sitagliptin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

MSD

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tesavel 25 mg filmdrasjerte tabletter
Tesavel 50 mg filmdrasjerte tabletter
Tesavel 100 mg filmdrasjerte tabletter
sitagliptin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tesavel er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tesavel
3. Hvordan du bruker Tesavel
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tesavel
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tesavel er og hva det brukes mot

Tesavel inneholder virkestoffet sitagliptin, som tilhører en klasse legemidler som kalles DPP-4-hemmere (dipeptidylpeptidase-4-hemmere), og som senker blodsukkernivåene hos voksne pasienter med diabetes mellitus type 2.

Dette legemidlet hjelper til med å øke insulinnivåene som produseres etter et måltid og senker mengden sukker som produseres av kroppen.

Legen din har forskrevet dette legemidlet som hjelp til å senke blodsukkeret ditt som er for høyt på grunn av type 2-diabetes. Dette legemidlet kan brukes alene eller i kombinasjon med visse andre legemidler (insulin, metformin, sulfonylurea eller glitazoner) som senker blodsukkeret, og som du allerede tar på grunn av diabetesen din, sammen med anbefalt kosthold og mosjon.

Hva er type 2-diabetes?

Type 2-diabetes er en sykdom der kroppen ikke produserer nok insulin, og det insulinet som kroppen produserer ikke fungerer så bra som det skulle. Kroppen din kan også produsere for mye sukker. Når dette skjer, øker innholdet av sukker (glukose) i blodet. Dette kan føre til alvorlige sykdommer, for eksempel hjerteinfarkt, nyresykdom, blindhet og amputasjon.

2. Hva du må vite før du bruker Tesavel

Bruk ikke Tesavel

- dersom du er allergisk overfor sitagliptin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Tilfeller av betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) er rapportert hos pasienter som tar Tesavel (se avsnitt 4).

Dersom du får blemmer på huden, kan det være et tegn på en tilstand kalt bulløs pemfigoid. Det kan være at legen din vil be deg om å slutte med Tesavel.

Snakk med legen din hvis du har eller har hatt:

- sykdom i bukspyttkjertelen (som pankreatitt)
- gallesten, alkoholavhengighet eller svært høye verdier av triglyserider (en form for fett) i blodet. Disse medisinske tilstandene kan øke sjansen din for å få pankreatitt (se avsnitt 4).
- type 1-diabetes
- diabetisk ketoacidose (en komplikasjon ved diabetes som fører til høyt blodsukker, raskt tap av vekt, kvalme eller oppkast)
- tidligere eller nåværende nyreproblemer
- en allergisk reaksjon mot Tesavel (se avsnitt 4)

Dette legemidlet vil sannsynligvis ikke gi for lavt blodsukker fordi legemidlet ikke virker når blodsukkeret er lavt. Dersom dette legemidlet brukes sammen med et sulfonylureapreparat eller med insulin kan imidlertid lavt blodsukker (hypoglykemi) forekomme. Legen din kan redusere dosen av sulfonylureapreparatet eller insulin.

Barn og ungdom

Barn og ungdom under 18 år skal ikke bruke dette legemidlet. Det er ikke effektivt hos barn og ungdom i alderen 10 til 17 år. Det er ikke kjent om dette legemidlet er sikkert og effektivt ved bruk hos barn under 10 år.

Andre legemidler og Tesavel

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk spesielt med lege dersom du bruker digoksin (et legemiddel mot uregelmessige hjerteslag og andre hjerteproblemer). Det kan være nødvendig å sjekke nivået av digoksin i blodet ved bruk sammen med Tesavel.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du skal ikke ta dette legemidlet under graviditet.

Det er ikke kjent om dette legemidlet går over i morsmelk. Du bør ikke ta dette legemidlet hvis du ammer eller planlegger å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Svimmelhet og søvnighet er imidlertid rapportert og kan påvirke evnen din til å kjøre og bruke maskiner.

Tas dette legemidlet sammen med legemidler som kalles sulfonylurea eller med insulin kan det føre til hypoglykemi, noe som kan påvirke evnen din til å kjøre og bruke maskiner, eller arbeide uten sikkert fotfeste.

Tesavel inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Tesavel

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlig anbefalte dosen er:

- én 100 mg filmdrasjert tablett
- én gang daglig
- gjennom munnen

Hvis du har problemer med nyrene, kan legen din forskrive lavere dose (som 25 mg eller 50 mg).

Du kan ta dette legemidlet med eller uten mat og drikke.

Legen kan forskrive dette legemidlet alene eller sammen med visse andre legemidler som senker blodsukkeret.

Riktig kosthold og fysisk aktivitet kan hjelpe kroppen med å bruke blodsukkeret på en bedre måte. Mens du tar Tesavel, er det viktig at du følger kosthold og mosjon som legen din har anbefalt.

Dersom du tar for mye av Tesavel

Kontakt lege umiddelbart dersom du har tatt mer enn forskrevet mengde av dette legemidlet.

Dersom du har glemt å ta Tesavel

Hvis du har glemt å ta en dose, må du ta den så snart du husker det. Hvis du ikke husker det før det er på tide å ta neste dose, hopper du over den glemte dosen og fortsetter med den vanlige dosen. Du skal ikke ta en dobbel dose av dette legemidlet.

Dersom du avbryter behandling med Tesavel

Fortsett å bruke dette legemidlet så lenge legen forskriver det, slik at du kan fortsette å bidra til å kontrollere blodsukkernivået ditt. Du skal ikke avbryte behandlingen med dette legemidlet uten å ha snakket med legen først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

STOPP behandlingen med Tesavel og kontakt lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger:

- Alvorlig og vedvarende magesmerte som kan spre seg til ryggen, med eller uten kvalme og oppkast, da dette kan være tegn på betent bukspyttkjertel (pankreatitt).

Dersom du får en alvorlig allergisk reaksjon (frekvens ikke kjent), som utslett, elveblest, blemmer på huden/flassende hud og hevelser i ansiktet, lepper, tunge og hals som kan forårsake vanskeligheter med å puste eller svelge, skal du avslutte behandlingen med dette legemidlet og kontakte legen din umiddelbart. Legen din kan forskrive et legemiddel for å behandle den allergiske reaksjonen og et annet legemiddel for din diabetes.

Noen pasienter har erfart følgende bivirkninger etter å ha tatt sitagliptin sammen med metformin:
Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer): lavt blodsukker, kvalme, luftavgang, oppkast.
Mindre vanlige: (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer): magesmerter, diaré, lavt blodsukker, søvnighet.

Noen pasienter har erfart ulike problemer med magen etter å tatt sitagliptin og metformin sammen (frekvens vanlig).

Noen pasienter har erfart følgende bivirkninger mens de tok sitagliptin i kombinasjon med sulfonylurea og metformin:
Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer): lavt blodsukker.

Vanlige: forstoppelse.

Noen pasienter har erfart følgende bivirkninger mens de tok sitagliptin og pioglitazon:

Vanlige: luftavgang, hevelser i hender eller ben.

Noen pasienter har erfart følgende bivirkninger mens de tok sitagliptin i kombinasjon med pioglitazon og metformin:

Vanlige: hevelser i hender eller ben.

Noen pasienter har erfart følgende bivirkninger mens de tok sitagliptin i kombinasjon med insulin (med eller uten metformin):

Vanlige: influensa.

Mindre vanlige: tørr munn.

Noen pasienter har erfart følgende bivirkninger mens de tok sitagliptin alene i kliniske studier, eller ved bruk etter markedsføring alene og/eller sammen med andre diabetesmedisiner:

Vanlige: lavt blodsukker, hodepine, øvre luftveisinfeksjoner, tett eller rennende nese og sår hals, slitasjegikt, smerter i armer eller ben.

Mindre vanlige: svimmelhet, forstoppelse, kløe.

Sjeldne: redusert antall blodplater.

Frekvens ikke kjent: problemer med nyrene (krever noen ganger dialyse), oppkast, leddsmerter, muskelsmerter, ryggsmerte, interstitiell lungesykdom, bulløs pemfigoid (en type hudblærer).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tesavel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tesavel

- Virkestoff er sitagliptin:
 - Hver Tesavel 25 mg filmdrasjert tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat, som tilsvarer 25 mg sitagliptin.
 - Hver Tesavel 50 mg filmdrasjert tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat, som tilsvarer 50 mg sitagliptin.
 - Hver Tesavel 100 mg filmdrasjert tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat, som tilsvarer 100 mg sitagliptin.
- Hjelpestoffer er:

- Tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt (E341), krysskarmellosenatrium (E468), magnesiumstearat (E470b), natriumstearyl fumarat og propylgallat.
- Filmbrasjering: polyvinylalkohol, makrogol 3350, talkum (E553b), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172) og gult jernoksid (E172).

Hvordan Tesavel ser ut og innholdet i pakningen

- Tesavel 25 mg filmbrasjerte tabletter er runde, rosa filmbrasjerte tabletter merket med «221» på den ene siden.
- Tesavel 50 mg filmbrasjerte tabletter er runde, lysbeige filmbrasjerte tabletter merket med «112» på den ene siden.
- Tesavel 100 mg filmbrasjerte tabletter er runde, beige filmbrasjerte tabletter merket med «277» på den ene siden.

Ugjennomsiktige blisterpakninger (PVC/PE/PVDC og aluminium). Pakninger på 14, 28, 30, 56, 84, 90 eller 98 filmbrasjerte tabletter og 50 x 1 filmbrasjerte tabletter i perforerte enkeltdose-blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
 Tel. +370 5 2780 247
 dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
 Tel.: +420 277 050 000
 dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
 Tel.: +36 1 888 5300
 hungary_msd@msd.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
 Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
 medinfo@msd.de

Nederland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.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 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.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@msd.com

Polska

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

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til Felleskatalogen (<https://www.felleskatalogen.no>).