

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tesavel 25 mg filmsko obložene tablete
Tesavel 50 mg filmsko obložene tablete
Tesavel 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tesavel 25 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 25 mg sitagliptina v obliki sitagliptinijevega fosfata monohidrata.

Tesavel 50 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 50 mg sitagliptina v obliki sitagliptinijevega fosfata monohidrata.

Tesavel 100 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 100 mg sitagliptina v obliki sitagliptinijevega fosfata monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Tesavel 25 mg filmsko obložene tablete

okrogla, rožnata filmsko obložena tableta z oznako "221" na eni strani

Tesavel 50 mg filmsko obložene tablete

okrogla, svetlo sivorjava filmsko obložena tableta z oznako "112" na eni strani

Tesavel 100 mg filmsko obložene tablete

okrogla, sivorjava filmsko obložena tableta z oznako "277" na eni strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je zdravilo Tesavel indicirano za izboljšanje urejenosti glikemije:

kot samostojno zdravljenje:

- pri bolnikih, pri katerih urejenost glikemije samo z dieto in s telesno aktivnostjo ni zadostna, zdravljenje z metforminom pa zaradi kontraindikacij ali intolerance ni primerno.

kot kombinacija dveh peroralnih zdravil, in sicer v kombinaciji:

- z metforminom, če urejenost glikemije z dieto in s telesno aktivnostjo ter z zdravljenjem z metforminom samim ni zadostna.
- s sulfonilsečnino, če urejenost glikemije z dieto in s telesno aktivnostjo ter z zdravljenjem z največjim toleriranim odmerkom sulfonilsečnine same ni zadostna, zdravljenje z metforminom pa zaradi kontraindikacij ali intolerance ni primerno.

- z agonistom receptorja gama, aktiviranega s peroksisomskim proliferatorjem (PPAR γ - *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) (tj. tiazolidindionom), če je njegova uporaba primerna in če urejenost glikemije z dieto in s telesno aktivnostjo ter z zdravljenjem samo z agonistom PPAR γ ni zadostna.

kot kombinacija treh peroralnih zdravil, in sicer v kombinaciji:

- s sulfonilsečnino in z metforminom, če urejenost glikemije z dieto in s telesno aktivnostjo ter z dvojnim zdravljenjem s tema zdraviloma ni zadostna.
- z agonistom PPAR γ in z metforminom, če je uporaba agonista PPAR γ primerna in če urejenost glikemije z dieto in s telesno aktivnostjo ter z dvojnim zdravljenjem s tema zdraviloma ni zadostna.

Zdravilo Tesavel je indicirano tudi kot dodatno zdravljenje k insulinu (z metforminom ali brez), če z dieto in s telesno aktivnostjo ter stabilnim odmerkom insulina urejenost glikemije ni zadostna.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je 100 mg sitagliptina enkrat na dan. Pri uporabi v kombinaciji z metforminom in/ali agonistom PPAR γ je treba odmerek metformina in/ali agonista PPAR γ ohraniti in zdravilo Tesavel uporabljati sočasno.

Pri uporabi zdravila Tesavel v kombinaciji s sulfonilsečnino ali z insulinom lahko po potrebi zmanjšate odmerek sulfonilsečnine ali insulina, da se tako zmanjša tveganje za pojav hipoglikemije (glejte poglavje 4.4).

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Tesavel, ga mora vzeti takoj, ko se spomni. V istem dnevu ne sme vzeti dvojnega odmerka.

Posebne populacije

Ledvična okvara

Pri presoji glede uporabe sitagliptina v kombinaciji z drugim antidiabetikom je treba preveriti pogoje za uporabo tega zdravila pri bolnikih z ledvično okvaro.

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (ocena glomerulne filtracije [GFR - glomerular filtration rate] ≥ 60 do < 90 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi.

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (GFR ≥ 45 do < 60 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi.

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (GFR ≥ 30 do < 45 ml/min) je odmerek zdravila Tesavel 50 mg enkrat na dan.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (GFR ≥ 15 do < 30 ml/min) ali bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ESRD – end-stage renal disease) (GFR < 15 ml/min), vključno s tistimi, ki potrebujejo hemodializo ali peritonealno dializo, je odmerek zdravila Tesavel 25 mg enkrat na dan. Zdravilo se lahko zaužije ne glede na čas dialize.

Ker prilagoditev odmerka temelji na ledvični funkciji, pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tesavel in periodično tekom zdravljenja priporočamo oceno ledvične funkcije.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro uporaba zdravila Tesavel ni raziskana, zato je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Ker se sitagliptin izloča predvsem preko ledvic, ni pričakovati, da bi huda okvara jeter vplivala na farmakokinetiko sitagliptina.

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna.

Pediatrična populacija

Sitagliptin se zaradi nezadostne učinkovitosti ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, starih od 10 do 17 let. Trenutno razpoložljivi podatki so navedeni v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2. Pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 10 let, sitagliptina niso preučevali.

Način uporabe

Zdravilo Tesavel lahko bolnik jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Tesavel se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Akutni pankreatitis

Uporaba inhibitorjev DPP-4 je povezana s tveganjem za razvoj akutnega pankreatitisa. Bolnike je treba seznaniti z značilnim simptomom akutnega pankreatitisa, to je z dolgotrajno hudo bolečino v trebuhu. Opazili so, da je po prenehanju jemanja sitagliptina pankreatitis izginil (z ali brez podpornega zdravljenja), v zelo redkih primerih pa so poročali o nekrotizirajočem ali hemoragičnem pankreatitisu in/ali smrti. Ob sumu na pankreatitis je treba prenehati z jemanjem zdravila Tesavel in drugih zdravil, ki bi lahko povzročila pankreatitis. V primeru potrjenega akutnega pankreatitisa se zdravila Tesavel ne sme ponovno uvesti. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli pankreatitis.

Hipoglikemija pri zdravljenju v kombinaciji z ostalimi antihiperglikemiki

V kliničnih preskušanjih zdravila Tesavel kot samostojnega zdravila in v kombinaciji z drugimi zdravili za katere ni znano, da povzročijo hipoglikemijo (tj. metforminom in/ali agonistom PPAR γ), so pri bolnikih, ki so jemali sitagliptin, poročali o podobnih deležih hipoglikemije kot pri bolnikih, ki so jemali placebo. Hipoglikemijo so opazili pri uporabi sitagliptina v kombinaciji z insulinom ali sulfonilsečnino. Zato lahko za zmanjšanje tveganja za pojav hipoglikemije po potrebi zmanjšate odmere sulfonilsečnine ali insulina (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Sitagliptin se izloča skozi ledvice. Za doseg podobnih plazemskih koncentracij sitagliptina, kot so pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo, se pri bolnikih z GFR < 45 ml/min ter bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo hemodializo ali peritonealno dializo, priporočajo manjši odmerki zdravila (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri presoji glede uporabe sitagliptina v kombinaciji z drugim antidiabetikom je treba preveriti pogoje za uporabo tega zdravila pri bolnikih z ledvično okvaro.

Preobčutljivostne reakcije

V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s sitagliptinom. Te reakcije vključujejo anafilaksijo, angioedem in eksfoliativna stanja na koži, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom. Te reakcije so nastopile v prvih 3 mesecih po pričetku zdravljenja, v nekaterih primerih pa že po prvem odmerku. Če obstaja sum na

preobčutljivostno reakcijo, morate prenehati zdravljenje z zdravilom Tesavel. Oceniti morate tudi ostale možne vzroke za nastali zaplet ter začeti sladkorno bolezen zdraviti z drugimi zdravili.

Bulozni pemfigoid

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce DPP-4, vključno s sitagliptinom, poročali o buloznem pemfigoidu. Ob sumu na bulozni pemfigoid je treba zdravljenje z zdravilom Tesavel prekiniti.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na sitagliptin

Spodaj opisani klinični podatki kažejo, da je tveganje za klinično pomembne interakcije pri sočasni uporabi drugih zdravil majhno.

Študije *in vitro* so pokazale, da je primarni encim, odgovoren za omejeno presnovo sitagliptina, CYP3A4, pri presnovi pa sodeluje tudi CYP2C8. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ima presnova, vključno s presnovo preko CYP3A4, le majhno vlogo pri očistku sitagliptina. Presnova ima lahko pomembnejšo vlogo pri izločanju sitagliptina pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo. Zato je mogoče, da pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo močni zaviralci encima CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromicin) spremenijo farmakokinetiko sitagliptina. Učinkov močnih zaviralcev CYP3A4 pri ledvični okvari v klinični študiji niso ovrednotili.

Študije transporta *in vitro* so pokazale, da je sitagliptin substrat za p-glikoprotein in organski anionski prenašalec-3 (OAT3). *In vitro* je probenecid zaviral transport sitagliptina, ki ga uravnava OAT3, čeprav se smatra, da je tveganje za klinično pomembne interakcije majhno. Sočasne uporabe zaviralcev OAT3 *in vivo* niso ovrednotili.

Metformin: Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se pri sočasni uporabi večkratnih odmerkov metformina 1.000 mg dvakrat na dan in sitagliptina 50 mg dvakrat na dan farmakokinetika sitagliptina ni pomembneje spremenila.

Ciklosporin: Izvedena je bila študija, ki je ovrednotila učinek ciklosporina, močnega zaviralca p-glikoproteina, na farmakokinetiko sitagliptina. Pri sočasni uporabi sitagliptina v obliki enkratnega 100 mg peroralnega odmerka in ciklosporina v obliki enkratnega 600 mg peroralnega odmerka sta se vrednosti AUC in C_{max} sitagliptina povečali, in sicer AUC za približno 29 %, C_{max} pa za približno 68 %. Te spremembe farmakokinetike sitagliptina niso smatrali za klinično pomembne. Ledvični očistek sitagliptina se ni pomembno spremenil. Zato ni pričakovati pomembnih interakcij z drugimi zaviralci p-glikoproteina.

Učinki sitagliptina na druga zdravila

Digoksin: Sitagliptin je imel majhen učinek na koncentracijo digoksina v plazmi. Po 10-dnevnem odmerjanju 0,25 mg digoksina v kombinaciji s 100 mg sitagliptina dnevno se je vrednost AUC digoksina v plazmi povečala povprečno za 11 %, vrednost C_{max} pa povprečno za 18 %. Prilagoditve odmerka digoksina ne priporočamo. Vendar pa je treba pri sočasni uporabi sitagliptina in digoksina bolnike s tveganjem za toksične učinke digoksina spremljati.

Podatki *in vitro* kažejo, da sitagliptin ne zavira in ne inducira izoencimov CYP450. V kliničnih študijah sitagliptin ni pomembno spremenil farmakokinetike metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, varfarina ali peroralnih kontraceptivov. To je *in vivo* pokazatelj, da je nagnjenost k povzročanju interakcij s substrati encimov CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 in organskih kationskih prenašalcev (OCT) majhna. Sitagliptin lahko *in vivo* blago zavira p-glikoprotein.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi sitagliptina pri nosečnicah. Študije na živalih so pri velikih odmerkih pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zaradi pomanjkanja podatkov pri ljudeh se zdravilo Tesavel med nosečnostjo ne sme jemati.

Dojenje

Ni znano, ali se sitagliptin izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se sitagliptin izloča v mleko. Med dojenjem se zdravilo Tesavel ne sme jemati.

Plodnost

Podatki za živali ne kažejo na vpliv zdravljenja s sitagliptinom na plodnost samcev in samic. Podatkov za ljudi ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tesavel nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa je treba pri vožnji ali upravljanju strojev upoštevati, da so poročali o omotici in zaspanosti.

Poleg tega je treba bolnike, ki jemljejo zdravilo Tesavel skupaj s sulfonilsečnino ali z insulinom, opozoriti na tveganje za pojav hipoglikemije.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Poročali so o resnih neželenih učinkih, vključno s pankreatitisom in preobčutljivostnimi reakcijami. O hipoglikemiji so poročali pri kombinaciji s sulfonilsečnino (4,7 % - 13,8 %) in z insulinom (9,6 %) (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so v nadaljevanju (preglednica 1) razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Preglednica 1. Pogostnost neželenih učinkov v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah samostojnega zdravljenja s sitagliptinom in v obdobju trženja zdravila

Neželeni učinek	Pogostnost neželenega učinka
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
trombocitopenija	redki
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami ^{*,†}	neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje	
hipoglikemija [†]	pogosti
Bolezni živčevja	
glavobol	pogosti
omotica	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
intersticijska pljučna bolezen [*]	neznana pogostnost

Neželeni učinek	Pogostnost neželenega učinka
Bolezni prebavil	
zaprtje	občasni
bruhanje*	neznana pogostnost
akutni pankreatitis*,†,‡	neznana pogostnost
smrtni in nesmrtni hemoragični in nekrotizirajoči pankreatitis*,†	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	
pruritus*	občasni
angioedem*,†	neznana pogostnost
izpuščaj*,†	neznana pogostnost
urtikarija*,†	neznana pogostnost
kožni vaskulitis*,†	neznana pogostnost
eksfoliativna stanja na koži, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom*,†	neznana pogostnost
bulozni pemfigoid*	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
artralgija*	neznana pogostnost
mialgija*	neznana pogostnost
bolečine v hrbtu*	neznana pogostnost
artropatija*	neznana pogostnost
Bolezni sečil	
okvara ledvične funkcije*	neznana pogostnost
akutna odpoved ledvic*	neznana pogostnost

* Neželeni učinki so bili zabeleženi v obdobju trženja zdravila.

† Glejte poglavje 4.4.

‡ Glejte Študija srčno-žilne varnosti TECOS spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Poleg zgoraj opisanih z zdravilom povezanih neželenih učinkov so ne glede na vzročno povezanost z zdravilom poročali o naslednjih neželenih učinkih s pojavnostjo najmanj 5 % in pogosteje pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom: okužba zgornjih dihal in nazofaringitis.

Dodatna neželena učinka, o katerih so poročali ne glede na vzročno povezanost z zdravilom in ki sta se pojavila pogosteje pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom (nista dosegala 5 % pojavnosti, vendar z > 0,5 % višjo pojavnostjo pri sitagliptinu kot v kontrolni skupini), sta bila osteoartritis in bolečina v okončinah.

Nekatere neželene učinke so opazili pogosteje v študijah kombinirane uporabe sitagliptina z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni kot v študijah samostojnega zdravljenja s sitagliptinom. Ti so vključevali hipoglikemijo (pogostnost – zelo pogosta v kombinaciji s sulfonilsečnino in metforminom), gripo (pogostnost – pogosta z insulinom (z ali brez metformina)), navzeo in bruhanje (pogostnost – pogosta z metforminom), flatulenco (pogostnost – pogosta z metforminom ali pioglitazonom), zaprtje (pogostnost – pogosta v kombinaciji s sulfonilsečnino in metforminom), periferni edem (pogostnost – pogosta s pioglitazonom ali v kombinaciji s pioglitazonom in metforminom), zaspanost in diarejo (pogostnost – občasna z metforminom) in suha usta (pogostnost – občasna z insulinom (z ali brez metformina)).

Pediatrična populacija

V kliničnih preskušanjih sitagliptina pri pediatričnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih od 10 do 17 let, je bil profil neželenih učinkov primerljiv s profilom, opaženem pri odraslih.

Študija srčno-žilne varnosti TECOS

Preskušanje TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) je v populaciji z namenom zdravljenja vključevalo 7.332 bolnikov, ki so prejeli 100 mg sitagliptina na dan (ali 50 mg na dan, če so imeli izhodiščno eGFR ≥ 30 in < 50 ml/min/1,73 m²), in 7.339 bolnikov, ki so prejeli placebo. Tako sitagliptin kot placebo sta bila dodana običajnemu zdravljenju glede na regionalne smernice za HbA_{1c} in srčno-žilne dejavnike tveganja. Celotna pojavnost resnih neželenih dogodkov je bila pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, podobna kot pri tistih, ki so prejeli placebo.

V populaciji z namenom zdravljenja je bila med bolniki, ki so v izhodišču uporabljali insulin in/ali sulfonilsečnino, pojavnost hude hipoglikemije 2,7 % med tistimi, ki so prejeli sitagliptin, in 2,5 % med tistimi, ki so prejeli placebo; med bolniki, ki v izhodišču niso prejeli insulina in/ali sulfonilsečnine, je bila pojavnost hude hipoglikemije 1,0 % med bolniki, ki so prejeli sitagliptin, in 0,7 % med tistimi, ki so prejeli placebo. Pojavnost s presojo potrjenega pankreatitisa je bila 0,3 % med prejemniki sitagliptina in 0,2 % med prejemniki placeba.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih so zdrave osebe prejemale enkratne odmerke do 800 mg sitagliptina. V eni študiji so pri odmerku 800 mg sitagliptina opazili minimalno podaljšanje intervala QTc, ki pa ni veljalo za klinično pomembno. Izkušnje z odmerki, večjimi od 800 mg, iz kliničnih študij ni. V študijah večkratnih odmerkov I. faze niso opazili od odmerka odvisnih kliničnih neželenih učinkov sitagliptina pri odmerkih do 600 mg na dan v obdobju do 10 dni in 400 mg na dan v obdobju do 28 dni.

V primeru prevelikega odmerjanja so smiselni običajni podporni ukrepi, npr. odstranitev neabsorbiranega zdravila iz prebavil, uvedba kliničnega nadzora (vključno s spremljanjem elektrokardiograma) in po potrebi uvedba podpornega zdravljenja.

Odstranitev sitagliptina z dializo je zmerna. V kliničnih študijah se je med 3- do 4-urno hemodializo odstranilo približno 13,5 % odmerka. Če je klinično primerno, se po potrebi lahko hemodializo podaljša. Ni znano, če se sitagliptin odstrani s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, Inhibitorji dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), oznaka ATC: A10BH01

Mehanizem delovanja

Zdravilo Tesavel spada v skupino peroralnih antidiabetikov, imenovanih zaviralci dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4). Izboljšanje urejenosti glikemije, ki so ga opazili pri tem zdravilu, je lahko posledica povečanja količine aktivnih inkretinov. Inkretini, med katere spadata glukagonu podobni peptid 1 (GLP-1 - *glucagon-like peptide-1*) in od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid (GIP - *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), se izločajo iz črevesja ves dan, njihova količina pa se po jedi poveča. Inkretini so del endokrinega sistema, ki sodeluje pri fiziološkem uravnavanju homeostaze glukoze. Če je koncentracija glukoze v krvi normalna ali zvišana, GLP-1 in GIP preko znotrajceličnih signalnih mehanizmov, ki vključujejo ciklični AMP, povečata sintezo in sproščanje insulina iz beta celic trebušne slinavke. Na živalskih modelih sladkorne bolezni tipa 2 je bilo

dokazano, da zdravljenje z zaviralci GLP-1 ali DPP-4 izboljša odzivnost beta celic za glukozo in stimulira biosintezo ter izločanje insulina. Zaradi višje koncentracije insulina se poveča vstop glukoze v tkiva. Poleg tega GLP-1 zmanjšuje izločanje glukagona iz alfa celic trebušne slinavke. Zaradi manjše koncentracije glukagona skupaj z večjo koncentracijo insulina se zmanjša nastajanje glukoze v jetrih, kar se odraža z nižjimi vrednostmi glukoze v krvi. Učinki GLP-1 in GIP so odvisni od koncentracije glukoze, tako da pri nizkih vrednostih glukoze v krvi stimulacije sproščanja insulina in zaviranja izločanja glukagona z GLP-1 niso opazili. Oba, GLP-1 in GIP, močneje stimulirata sproščanje insulina, ko se koncentracije glukoze zvišajo nad normalne vrednosti. Poleg tega GLP-1 ne zmanjša normalnega odziva glukagona na hipoglikemijo. Aktivnost GLP-1 in GIP je omejena z encimom DPP-4, ki inkretine hitro hidrolizira do neaktivnih oblik. Sitagliptin preprečuje hidrolizo inkretinov z DPP-4 in tako povečuje plazemske koncentracije aktivnih oblik GLP-1 in GIP. S povečanjem količine aktivnih inkretinov sitagliptin povečuje izločanje insulina in zmanjšuje količino glukagona na od količine glukoze odvisen način. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 s hiperglikemijo se zaradi spremembe količine insulina in glukagona zmanjša količina hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) in zmanjša koncentracija glukoze na tešče in po obroku. Mehanizem delovanja sitagliptina, ki je odvisen od koncentracije glukoze, se razlikuje od mehanizma delovanja sulfonilsečnin, ki povečajo izločanje insulina tudi pri nizkih koncentracijah glukoze in lahko tako pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 kot pri zdravih osebah povzročijo hipoglikemijo. Sitagliptin je močan in močno selektiven zaviralec encima DPP-4 in v terapevtskih koncentracijah ne zavira zelo sorodnih encimov DPP-8 ali DPP-9.

V dvodnevni študiji pri zdravih osebah je sitagliptin sam povečal koncentracijo aktivnega GLP-1, pri čemer je tudi sam metformin v podobnem obsegu povečal koncentracijo aktivnega in celokupnega GLP-1. Sočasno jemanje sitagliptina in metformina ima aditivni učinek na koncentracijo aktivnega GLP-1. Sitagliptin je povečal koncentracijo aktivnega GIP, metformin pa ne.

Klinična učinkovitost in varnost

Na splošno je sitagliptin izboljšal urejenost glikemije, kadar se je uporabljal sam ali v kombinaciji z drugimi zdravili pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (glejte preglednico 2).

Izvedeni sta bili dve študiji, ki sta ovrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina kot samostojnega zdravila. V dveh študijah, od katerih je ena trajala 18 druga pa 24 tednov, so se v primerjavi s placebom pri samostojnem zdravljenju s sitagliptinom v odmerku 100 mg enkrat na dan pomembno izboljšale vrednosti HbA_{1c}, vrednosti glukoze v plazmi na tešče in vrednosti glukoze v plazmi 2 uri po obroku. Opazili so izboljšanje surogatnih markerjev funkcije beta celic, vključno s HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), razmerjem proinsulin/insulin in meritvami funkcije beta celic pri tolerančnem testu s hrano (s pogostim vzorčenjem). Pri bolnikih, ki so se zdravili s sitagliptinom, je bila opažena podobna pojavnost hipoglikemije kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V nobeni od študij s sitagliptinom se telesna masa bolnikov v primerjavi z začetno vrednostjo ni povečala. Pri bolnikih, ki so prejeli placebo, se je telesna masa rahlo zmanjšala.

V dveh 24-tedenskih študijah s sitagliptinom, kot dodatnim zdravilom (v eni v kombinaciji z metforminom, v drugi v kombinaciji s pioglitazonom), so se v primerjavi s placebom pri uporabi sitagliptina v odmerku 100 mg enkrat na dan glikemični parametri pomembno izboljšali. Pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, je bila sprememba telesne mase od izhodišča podobna kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V teh študijah so pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, poročali o podobni pojavnosti hipoglikemije, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Zasnovana je bila 24-tedenska s placebom nadzorovana študija, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), če so ga dodali glimepiridu samemu ali glimepiridu v kombinaciji z metforminom. Pri dodatku sitagliptina glimepiridu samemu ali glimepiridu in metforminu so se glikemični parametri pomembno izboljšali. Bolnikom, ki so prejeli sitagliptin, se je telesna masa v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, zmerno povečala.

Zasnovana je bila 26-tedenska s placebom nadzorovana študija, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), če so ga dodali kombinaciji pioglitazona in metformina. Pri dodatku sitagliptina pioglitazonu in metforminu so se glikemični parametri pomembno izboljšali.

Sprememba telesne mase glede na začetno vrednost je bila podobna pri bolnikih, ki so se zdravili s sitagliptinom, in pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Tudi pojavnost hipoglikemije je bila pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, in tistih, ki so prejeli placebo, podobna.

Zasnovana je bila 24-tedenska s placebom nadzorovana študija, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), če so ga dodali insulinu (vsaj 10 tednov stabilen odmerek) z ali brez metformina (vsaj 1.500 mg). Pri bolnikih, ki so prejeli dvofazni insulin, je bil povprečni dnevni odmerek 70,9 enot/dan. Pri bolnikih, ki so prejeli srednje ali dolgodelujoči insulin, je bil povprečni dnevni odmerek 44,3 enot/dan. Pri dodatku sitagliptina insulinu so se glikemični parametri pomembno izboljšali. V nobeni skupini ni bilo nobenih pomembnih razlik v telesni masi glede na začetne vrednosti.

V 24-tedenski s placebom nadzorovani faktorski študiji začetnega zdravljenja je sitagliptin v odmerku 50 mg dvakrat na dan v kombinaciji z metforminom (500 mg ali 1.000 mg dvakrat na dan) pomembno izboljšal glikemične parametre v primerjavi z zdravljenjem z vsakim zdravilom posebej. Zmanjšanje telesne mase je bilo pri uporabi kombinacije sitagliptina in metformina podobno kot pri uporabi metformina samega ali placeba. Pri bolnikih, ki so se zdravili samo s sitagliptinom, se telesna masa v primerjavi z izhodiščem ni spremenila. Pojavnost hipoglikemije je bila podobna v vseh skupinah.

Preglednica 2: Vrednosti HbA_{1c} v s placebom nadzorovanih študijah pri samostojnem in kombiniranem zdravljenju*

Študija	Srednja vrednost HbA _{1c} v izhodišču (%)	Srednja sprememba vrednosti HbA _{1c} od izhodišča (%) [†]	S placebom korigirana srednja sprememba vrednosti HbA _{1c} (%) [†] (95-odstotni IZ)
Študije samostojnega zdravljenja			
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan [§] (N = 193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8, -0,4)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan (N = 229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0, -0,6)
Študije kombiniranega zdravljenja			
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z metforminom (N = 453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju s pioglitazonom (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z glimepiridom (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z glimepiridom in metforminom (N = 115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)

Študija	Srednja vrednost HbA _{1c} v izhodišču (%)	Srednja sprememba vrednosti HbA _{1c} od izhodišča (%) [†]	S placebo korigirana srednja sprememba vrednosti HbA _{1c} (%) [†] (95-odstotni IZ)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju s pioglitazonom in metforminom [#] (N = 152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0, -0,5)
Začetno zdravljenje (dvakrat na dan) : sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Začetno zdravljenje (dvakrat na dan) : sitagliptin 50 mg + metformin 1.000 mg (N = 178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z insulinom (+/- metformin) (N = 305)	8,7	-0,6 [‡]	-0,6 ^{‡,¶} (-0,7, -0,4)

* Vsi zdravljeni bolniki ("intention-to-treat" analiza)

[†] Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno predhodnemu statusu zdravljenja sladkorne bolezni in začetni vrednosti

[‡] p < 0,001 v primerjavi s placebo ali placebo + kombiniranim zdravljenjem

[§] HbA_{1c} (%) v 18. tednu

^{||} HbA_{1c} (%) v 24. tednu

[#] HbA_{1c} (%) v 26. tednu

[¶] Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno glede na uporabo metformina pri 1. obisku (da/ne), glede na uporabo insulina pri 1. obisku (dvofazni oz. srednje ali dolgo delujoči) in glede na začetno vrednost. Vpliv izbranih sočasnih zdravljenj (metformin in insulin) na učinek sitagliptina ni bil značilen (p > 0,10).

Zasnovana je bila 24-tedenska z učinkovino (metforminom) nadzorovana študija, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina v odmerku 100 mg enkrat na dan (N=528) v primerjavi z metforminom (N=522) pri bolnikih, pri katerih urejenost glikemije z dieto in s telesno vadbo ni bila zadostna in ki niso bili na antihiperglikemičnem zdravljenju (brez zdravljenja vsaj 4 mesece). Srednji odmerek metformina je bil približno 1.900 mg na dan. Zmanjšanje vrednosti HbA_{1c} v primerjavi s srednjo začetno vrednostjo, ki je znašala 7,2 %, je bilo pri sitagliptinu -0,43 % in pri metforminu -0,57 % (*per protocol* analiza). Celokupna pojavnost z zdravilom povezanih neželenih učinkov v prebavilih je bila pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, 2,7 %, pri bolnikih, ki so prejeli metformin, pa 12,6 %. V pojavnosti hipoglikemije med obema skupinama ni bilo pomembne razlike (sitagliptin 1,3 %; metformin 1,9 %). Telesna masa se je v primerjavi z izhodiščem zmanjšala v obeh skupinah (sitagliptin -0,6 kg; metformin -1,9 kg).

V študiji so primerjali učinkovitost in varnost dodatnega zdravljenja s sitagliptinom v odmerku 100 mg enkrat na dan ali z glipizidom (sulfonilsečnina) pri bolnikih z nezadostno urejeno glikemijo pri zdravljenju samo z metforminom. Sitagliptin je povzročil podobno zmanjšanje vrednosti HbA_{1c} kot glipizid. Povprečni odmerek glipizida, ki so ga uporabili v primerjalni skupini, je bil 10 mg na dan, pri čemer je ves čas študije približno 40 % bolnikov potrebovalo odmerek glipizida ≤ 5 mg/dan. Vendar pa je zaradi pomanjkanja učinkovitosti v skupini, ki je prejela sitagliptin, zdravljenje prekinilo več bolnikov kot v skupini, ki je prejela glipizid. Pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, so opazili pomembno zmanjšanje povprečne telesne mase glede na začetno vrednost, v primerjavi s pomembnim povečanjem telesne mase pri bolnikih, ki so prejeli glipizid (-1,5 vs. +1,1 kg). V tej študiji se je razmerje proinsulin/insulin, ki je označevalec učinkovitosti sinteze in sproščanja insulina, pri zdravljenju s sitagliptinom izboljšalo, pri zdravljenju z glipizidom pa poslabšalo. Pojavnost

hipoglikemije je bila v skupini, ki je prejela sitagliptin (4,9 %), pomembno manjša kot v skupini, ki je prejela glipizid (32,0 %).

Zasnovana je bila 24-tedenska s placebom nadzorovana študija, ki je vključevala 660 bolnikov in v kateri so vrednotili učinkovitost varčevanja z insulinom in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), ki so ga tekom intenziviranja insulinskega zdravljenja dodajali insulinu glargin, z ali brez metformina (najmanj 1.500 mg). Začetna vrednost HbA_{1c} je znašala 8,74 %, začetni odmerek insulina pa je bil 37 i.e./dan. Bolnikom je bilo naročeno, da si odmerek insulina glargin titrirajo glede na vrednosti glukoze na tešče v krvi, odvzeti iz prsta. V 24. tednu je povečanje dnevnega odmerka insulina pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, znašalo 19 i.e./dan, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 24 i.e./dan. Zmanjšanje vrednosti HbA_{1c} je pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom in insulinom (z ali brez metformina), znašalo -1,31 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo in insulin (z ali brez metformina) pa -0,87 %; razlika je znašala -0,45 % [95 % IZ: -0,60, -0,29]. Pojavnost hipoglikemije je bila pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin in insulin (z ali brez metformina) 25,2 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo in insulin (z ali brez metformina) pa 36,8 %. Razlika je bila v glavnem zaradi večjega odstotka bolnikov, ki so doživeli 3 ali več epizod hipoglikemije v skupini, ki je prejela placebo (9,4 proti 19,1 %). Razlike v pojavnosti hude hipoglikemije ni bilo.

Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro so izvedli študijo za primerjavo sitagliptina v odmerkih 25 ali 50 mg enkrat na dan in glipizida v odmerkih 2,5 do 20 mg/dan. Študija je vključevala 423 bolnikov s kronično ledvično okvaro (ocenjena hitrost glomerulne filtracije < 50 ml/min). Po 54 tednih je bilo povprečno zmanjšanje HbA_{1c} glede na izhodišče za sitagliptin -0,76 %, za glipizid pa -0,64 % (*Per-Protocol* analiza). V tej študiji sta bili učinkovitost in varnost sitagliptina v odmerkih 25 ali 50 mg enkrat na dan na splošno podobni kot v drugih študijah s samostojnim zdravilom pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Pojavnost hipoglikemije v skupini na sitagliptinu (6,2 %) je bila pomembno manjša kot v skupini na glipizidu (17,0 %). Pomembna razlika med skupinama je bila tudi v spremembi telesne mase glede na izhodišče (sitagliptin -0,6 kg, glipizid +1,2 kg).

V drugi študiji so primerjali sitagliptin v odmerku 25 mg enkrat na dan in glipizid v odmerkih 2,5 do 20 mg/dan. Študija je zajemala 129 bolnikov s končno ledvično odpovedjo na dializi. Po 54 tednih je bilo povprečno zmanjšanje vrednosti HbA_{1c} glede na izhodišče za sitagliptin -0,72 %, za glipizid pa -0,87 %. V tej študiji sta bili učinkovitost in varnost sitagliptina v odmerku 25 mg enkrat na dan na splošno podobni kot v drugih študijah s samostojnim zdravilom pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Pojavnost hipoglikemije se med zdravljenima skupinama ni pomembno razlikovala (sitagliptin 6,3 %, glipizid 10,8 %).

V še eni študiji, ki je vključevala 91 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in s kronično ledvično okvaro (kreatininski očistek < 50 ml/min), sta bili varnost in tolerabilnost zdravljenja s sitagliptinom v odmerkih 25 ali 50 mg enkrat na dan na splošno podobni kot pri placebu. Poleg tega sta bili po 12 tednih povprečni zmanjšani vrednosti HbA_{1c} (sitagliptin -0,59 %, placebo -0,18 %) in vrednosti glukoze v plazmi na tešče (sitagliptin -25,5 mg/dl, placebo -3,0 mg/dl) na splošno podobni kot v drugih študijah s samostojnim zdravilom pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo (glejte poglavje 5.2).

TECOS je bila randomizirana študija, ki je v populaciji z namenom zdravljenja vključevala 14.671 bolnikov s HbA_{1c} ≥ 6,5 do 8,0 % in potrjeno srčno-žilno boleznijo, ki so prejeli sitagliptin v odmerku 100 mg na dan (7.332 bolnikov) (ali 50 mg na dan, če so imeli izhodiščno eGFR ≥ 30 in < 50 ml/min/1,73 m²) ali placebo (7.339 bolnikov), dodana običajnemu zdravljenju glede na regionalne smernice za HbA_{1c} in srčno-žilne dejavnike tveganja. Bolniki z eGFR < 30 ml/min/1,73 m² niso smeli biti vključeni v študijo. Študijska populacija je vključevala 2.004 bolnike, stare ≥ 75 let, in 3.324 bolnikov z okvaro ledvic (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Med potekom študije je bila celokupna ocenjena povprečna (standardni odklon) razlika v HbA_{1c} med skupino, ki je prejela sitagliptin in skupino, ki je prejela placebo 0,29 % (0,01), 95 % IZ (-0,32; -0,27), p < 0,001.

Primarni srčno-žilni opazovani dogodek je bil sestavljen iz prvega pojava srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida, možganske kapi brez smrtnega izida ali hospitalizacije zaradi nestabilne angine pectoris. Sekundarni srčno-žilni opazovani dogodki so vključevali prvi pojav srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida; prvi pojav posameznih komponent primarnega sestavljenega dogodka; umrljivost zaradi vseh vzrokov ter sprejem v bolnišnico zaradi kongestivnega srčnega popuščanja.

Po 3 letih spremljanja (mediana) sitagliptin pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, dodan običajnemu zdravljenju, ni povečal tveganja za pomembne neželene srčno-žilne dogodke ali tveganja za hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja v primerjavi z bolniki, ki so prejeli običajno zdravljenje brez sitagliptina (preglednica 3).

Preglednica 3. Deleži sestavljenih srčno-žilnih izidov in ključnih sekundarnih izidov

	sitagliptin 100 mg		placebo		Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	Vrednost p [†]
	N (%)	Pojavnost na 100 bolnik-let*	N (%)	Pojavnost na 100 bolnik- let*		
Analiza populacije z namenom zdravljenja						
Število bolnikov	7.332		7.339		0,98 (0,89–1,08)	< 0,001
Primarni sestavljeni opazovani dogodek (Srčno-žilna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida, možganska kap brez smrtnega izida ali sprejem v bolnišnico zaradi nestabilne angine pektoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
Sekundarni sestavljeni opazovani dogodek (Srčno-žilna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida ali možganska kap brez smrtnega izida)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6		
Sekundarni izid						
Srčno-žilna smrt	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Vsi primeri miokardnega infarkta (s smrtnim izidom in brez njega)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Vsi primeri možganske kapi (s smrtnim izidom in brez njega)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Sprejem v bolnišnico zaradi nestabilne angine pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Smrt zaradi katerega koli vzroka	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875

	sitagliptin 100 mg		placebo		Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	Vrednost p [†]
	N (%)	Pojavnost na 100 bolnik-let*	N (%)	Pojavnost na 100 bolnik- let*		
Sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Pojavnost na 100 bolnik-let je izračunana kot $100 \times$ (celotno število bolnikov z ≥ 1 dogodkom med ustreznim obdobjem izpostavljenosti na celotno število bolnik-let spremljanja).

[†] Na podlagi Coxovega modela, stratificiranega po regiji. Za sestavljene opazovane dogodke ustrezajo vrednosti p testiranju neinferiornosti z namenom dokaza, da je razmerje ogroženosti manjše od 1,3. Za vse druge opazovane dogodke ustrezajo vrednosti p testiranjem razlik razmerij ogroženosti.

[‡] Analiza hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja je upoštevala (tj. je bila prilagojena za) anamnezo srčnega popuščanja v izhodišču.

Pediatrična populacija

Izvedena je bila 54-tedenska, dvojno slepa študija, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina v odmerku 100 mg enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2, ki niso bili na antihiperglikemičnem zdravljenju vsaj 12 tednov (s HbA_{1c} 6,5 % do 10 %) ali pa so vsaj 12 tednov prejeli stabilen odmerek insulina (s HbA_{1c} 7 % do 10 %). Bolniki so bili randomizirani tako, da so 20 tednov prejeli sitagliptin v odmerku 100 mg enkrat na dan ali pa placebo.

Povprečna vrednost HbA_{1c} v izhodišču je znašala 7,5 %. Zdravljenje s sitagliptinom v odmerku 100 mg ni pokazalo pomembnega izboljšanja HbA_{1c} v 20. tednu. Zmanjšanje HbA_{1c} je pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom (N=95), znašalo 0,0 % v primerjavi z 0,2 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo (N=95), kar predstavlja razliko -0,2 % (95 % IZ: -0,7, 0,3). Glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi 100 mg odmerka pri zdravih osebah se je sitagliptin hitro absorbiral; največje koncentracije v plazmi (mediana vrednost T_{max}) so se pojavile v 1 do 4 urah po odmerku, povprečna vrednost AUC sitagliptina v plazmi je bila 8,52 μM•ur, vrednost C_{max} je bila 950 nM. Absolutna biološka uporabnost sitagliptina je približno 87 %. Sočasno zaužitje sitagliptina ter obroka z veliko maščobami ni vplivalo na farmakokinetiko, zato se zdravilo Tesavel lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Vrednost AUC sitagliptina v plazmi se je povečevala sorazmerno z odmerkom. Za vrednosti C_{max} in C_{24ur} niso ugotovili sorazmernega povečanja z odmerkom (vrednost C_{max} se je povečevala bolj kot sorazmerno, vrednost C_{24ur} pa se je povečevala manj kot sorazmerno).

Porazdelitev

Pri zdravih osebah je povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po enkratnem 100 mg intravenskem odmerku sitagliptina približno 198 litrov. Delež sitagliptina, reverzibilno vezanega na plazemske beljakovine, je majhen (38 %).

Biotransformacija

Sitagliptin se primarno izloča z urinom v nespremenjeni obliki, presnova pa je manj pomemben način izločanja. Približno 79 % sitagliptina se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Po peroralnem odmerku [¹⁴C]sitagliptina se je približno 16 % radioaktivnosti izločilo v obliki presnovkov sitagliptina. Šest presnovkov je bilo odkritih v sledih, zanje pa se ne pričakuje, da sodelujejo pri zaviralnem delovanju sitagliptina na DPP-4 v plazmi. Študije *in vitro* so pokazale, da je primarni encim, odgovoren za omejeno presnovo sitagliptina, CYP3A4, pri presnovi pa sodeluje tudi CYP2C8.

In vitro pridobljeni podatki kažejo, da sitagliptin ni zaviralec izoencimov CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ali 2B6 in ni induktor CYP3A4 ter CYP1A2.

Izločanje

Po dajanju peroralnega odmerka [^{14}C]sitagliptina zdravim osebam se je v enem tednu po prejemu odmerka približno 100 % prejete radioaktivnosti izločilo z blatom (13 %) ali urinom (87 %). Po prejemu 100 mg peroralnega odmerka sitagliptina je navidezni končni $t_{1/2}$ znašal približno 12,4 ure. Kopičenje sitagliptina po večkratnih odmerkih je minimalno. Ledvični očistek je bil približno 350 ml/min.

Izločanje sitagliptina poteka primarno preko ledvične sekrecije in vključuje aktivno tubularno sekrecijo. Sitagliptin je substrat za humani organski anionski prenašalec-3 (hOAT-3 - *human organic anion transporter-3*), ki bi lahko bil vključen v izločanje sitagliptina skozi ledvice. Klinični pomen hOAT-3 pri transportu sitagliptina ni bil dokazan. Sitagliptin je tudi substrat za p-glikoprotein, ki je prav tako lahko vključen pri izločanju sitagliptina skozi ledvice, vendar pa ciklosporin, zaviralec p-glikoproteina, ni zmanjšal ledvičnega očistka sitagliptina. Sitagliptin ni substrat za prenašalce OCT2 ali OAT1 ali PEPT1/2. Sitagliptin *in vitro* pri terapevtsko pomembnih plazemskih koncentracijah ni zaviral prenosa z OAT3 ($\text{IC}_{50}=160\text{ }\mu\text{M}$) ali s p-glikoproteinom (do $250\text{ }\mu\text{M}$). V klinični študiji je sitagliptin imel majhen učinek na koncentracije digoksina v plazmi, kar kaže, da je sitagliptin lahko blagi zaviralec p-glikoproteina.

Značilnosti pri bolnikih

Pri zdravih osebah in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je farmakokinetika sitagliptina na splošno podobna.

Ledvična okvara

Izvedena je bila odprta študija z enkratnim odmerkom, v kateri so ovrednotili farmakokinetiko zmanjšane odmerka sitagliptina (50 mg) pri bolnikih z različnimi stopnjami kronične ledvične okvare v primerjavi z zdravimi kontrolnimi preiskovanci. V študijo so bili vključeni bolniki z blago, zmerno in hudo ledvično okvaro, kot tudi bolniki s končno ledvično odpovedjo na hemodializi. Dodatno so z uporabo analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro (vključno s končno ledvično odpovedjo) ovrednotili vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko sitagliptina.

V primerjavi z zdravimi kontrolnimi preiskovanci je bila plazemska AUC sitagliptina pri bolnikih z blago ledvično okvaro ($\text{GFR} \geq 60$ do $< 90\text{ ml/min}$) približno 1,2-krat večja, pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ($\text{GFR} \geq 45$ do $< 60\text{ ml/min}$) pa približno 1,6-krat večja. Ker zvečanja takšnega obsega niso klinično pomembna, pri teh bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ($\text{GFR} \geq 30$ do $< 45\text{ ml/min}$) je bila plazemska AUC sitagliptina približno 2-krat večja, pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ($\text{GFR} < 30\text{ ml/min}$), vključno s tistimi s končno ledvično odpovedjo na hemodializi, pa približno 4-krat večja. Sitagliptin se je zmerno odstranil s hemodializo (13,5 % pri 3- do 4-urni hemodializi, ki se začne 4 ure po odmerku). Za doseg podobnih plazemskih koncentracij sitagliptina, kot so pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo, se pri bolnikih z $\text{GFR} < 45\text{ ml/min}$ priporočajo manjši odmerki zdravila (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u ≤ 9) odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u > 9) kliničnih izkušenj ni. Ker pa se sitagliptin primarno izloča skozi ledvice, ne pričakujemo, da bi huda jetrna okvara vplivala na farmakokinetiko sitagliptina.

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna. Glede na analizo populacijske farmakokinetike na podlagi podatkov iz I. in II. faze starost ni imela kliničnega pomena za farmakokinetiko sitagliptina. Pri starejših bolnikih (65 do 80 let) so bile plazemske koncentracije sitagliptina približno za 19 % večje kot pri mlajših osebah.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko sitagliptina (v enkratnih odmerkih 50 mg, 100 mg ali 200 mg) so preučevali pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri tej populaciji je bila glede na odmerek prilagojena vrednost AUC sitagliptina v plazmi približno za 18 % nižja kot pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pri odmerku 100 mg. Ta razlika ne velja za klinično pomembno v primerjavi s stalnim razmerjem FK/FD med 50 in 100 mg odmerkom pri odraslih bolnikih. Pri pediatričnih bolnikih, starih < 10 let, študij s sitagliptinom niso izvedli.

Druge značilnosti pri bolnikih

Na osnovi spola, rase ali indeksa telesne mase (ITM) odmerka ni treba prilagajati. Na osnovi sestavljene analize farmakokinetičnih podatkov iz I. faze in analize populacijske farmakokinetike na osnovi podatkov iz I. in II. faze te značilnosti nimajo kliničnega pomena za farmakokinetiko sitagliptina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri glodavcih so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 58-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, opazili škodljive učinke na ledvice in jetra, izpostavljenost brez škodljivih učinkov pa je bila 19-krat večja od izpostavljenosti pri človeku. Pri podganah so v 14-tedenski študiji pri izpostavljenosti, ki je bila 67-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi, opazili nepravilnosti zob sekalcev; izpostavljenost brez škodljivega učinka je bila 58-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi. Pomen teh ugotovitev za človeka ni znan. Pri psih so pri izpostavljenosti, ki je bila približno 23-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi, opazili z zdravljenjem povezane prehodne fizične znake, med katerimi so nekateri kazali na škodljive učinke na živčevje, npr. dihanje z odprtimi usti, slinjenje, bruhanje bele spenjene vsebine, ataksija, tresenje, zmanjšana aktivnost in/ali zgrbljena drža. Poleg tega so pri odmerkih, ki so povzročili približno 23-krat večjo sistemsko izpostavljenost od izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi, s histološko preiskavo ugotovili zelo blago do blago degeneracijo skeletnih mišic. Pri tem je bila izpostavljenost brez škodljivega učinka 6-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi.

V predkliničnih študijah ni bilo dokazano, da bi sitagliptin deloval genotoksično. Pri miših sitagliptin ni deloval kancerogeno. Pri podganah so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 58-krat večja od izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi, opazili večjo pojavnost jetrnih adenomov in karcinomov. Ker je bila pri podganah dokazana povezava med hepatotoksičnostjo in indukcijo jetrnih neoplazij, je bila pojavnost jetrnih tumorjev pri podganah najverjetneje povečana zaradi kronične hepatotoksičnosti pri tem velikem odmerku. Zaradi visoke meje varnosti (19-kratna izpostavljenost brez škodljivega učinka) teh neoplastičnih sprememb nimamo za pomembne za klinično uporabo pri človeku.

Pri samcih in samicah podgan, ki so sitagliptin prejeli pred in med obdobjem parjenja, niso opazili neželenih učinkov na plodnost.

Študije, izvedene s sitagliptinom na podganah, niso pokazale neželenih vplivov na pre-/post-natalni razvoj.

Pri študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja so pri mladičih podgan pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila več kot 29-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, opazili rahlo večjo z zdravilom povezano pojavnost malformacij plodovih reber (izostala, hipoplastična in valovita rebra). Pri kuncih je bila toksičnost za mater opažena pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 29-krat večja od izpostavljenosti pri človeku. Zaradi visoke meje varnosti te ugotovitve ne kažejo na relevantno tveganje za sposobnost razmnoževanja pri ljudeh. Pri doječih podganah se je sitagliptin v znatnih količinah izločal v mleko (razmerje mleko/plazma 4:1).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)
kalcijev hidrogenfosfat, brezvodni (E341)
natrijev karmelozat, premreženi (E468)
magnezijev stearat (E470b)
natrijev stearilfumarat
propil galat

Filmska obloga:

poli(vinilalkohol)
makrogol 3350
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Neprozorni pretisni omoti (PVC/PE/PVDC in aluminij). Pakiranja po 14, 28, 30, 56, 84, 90 ali 98 filmsko obloženih tablet in 50 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Tesavel 25 mg filmsko obložene tablete

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 filmsko obložene tablete

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 filmsko obložene tablete

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. januar 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 20. september 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Tesavel 25 mg filmsko obložene tablete
sitagliptin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje sitagliptinijev fosfat monohidrat, ki ustreza 25 mg sitagliptina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
50 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/435/001 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/002 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/019 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/003 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/004 84 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/020 90 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/005 98 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/006 50 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tesavel 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Tesavel 25 mg tablete
sitagliptin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Tesavel 50 mg filmsko obložene tablete
sitagliptin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje sitagliptinijev fosfat monohidrat, ki ustreza 50 mg sitagliptina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
50 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/435/007 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/008 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/021 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/009 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/010 84 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/022 90 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/011 98 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/012 50 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tesavel 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Tesavel 50 mg tablete
sitagliptin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Tesavel 100 mg filmsko obložene tablete
sitagliptin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje sitagliptinijev fosfat monohidrat, ki ustreza 100 mg sitagliptina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
50 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/435/013 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/014 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/023 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/015 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/016 84 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/024 90 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/017 98 filmsko obloženih tablet
EU/1/07/435/018 50 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tesavel 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Tesavel 100 mg tablete
sitagliptin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tesavel 25 mg filmsko obložene tablete
Tesavel 50 mg filmsko obložene tablete
Tesavel 100 mg filmsko obložene tablete
sitagliptin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tesavel in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tesavel
3. Kako jemati zdravilo Tesavel
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tesavel
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tesavel in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tesavel vsebuje učinkovino sitagliptin, ki spada v skupino zdravil, imenovano zaviralci DPP-4 (zaviralci dipeptidil peptidaze 4). Ta zdravila pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 znižujejo krvni sladkor.

To zdravilo pomaga povečati količino insulina, ki nastane po obroku, in zmanjšuje nastajanje sladkorja v telesu.

Zdravnik vam je to zdravilo predpisal, da vam bo pomagalo pri zniževanju krvnega sladkorja, ki je previsok zaradi sladkorne bolezni tipa 2. To zdravilo se lahko uporablja samo ali v kombinaciji z določenimi drugimi zdravili za zniževanje krvnega sladkorja (insulinom, metforminom, sulfonilsečninami ali glitazoni), ki jih za zdravljenje sladkorne bolezni morda že jemljete ob sočasni načrtovani prehrani in telesni aktivnosti.

Kaj je sladkorna bolezen tipa 2?

Sladkorna bolezen tipa 2 je stanje, pri katerem v telesu ne nastaja dovolj insulina, delovanje nastalega insulina pa ni ustrezno. Tudi telo lahko proizvaja preveč sladkorja. V takšnih primerih se sladkor (glukoza) kopiči v krvi. To lahko povzroči resne zdravstvene težave, kot so bolezni srca, bolezni ledvic, slepota ter amputacije.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tesavel

Ne jemljite zdravila Tesavel

- če ste alergični na sitagliptin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tesavel, so poročali o primerih vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa) (glejte poglavje 4).

Če opazite mehurje na koži, je to morda znak stanja, ki se imenuje bulozni pemfigoid. Zdravnik vam bo morda naročil, da prenehate z jemanjem zdravila Tesavel.

Obvestite zdravnika, če imate ali ste kdaj imeli:

- bolezen trebušne slinavke (kot je pankreatitis)
- žolčne kamne ali zelo visoko vrednost trigliceridov (oblika maščob) v krvi ali če ste ali ste bili odvisni od alkohola. Ta zdravstvena stanja lahko povečajo možnost za nastanek pankreatitisa (glejte poglavje 4).
- sladkorno bolezen tipa 1
- diabetično ketoacidozo (zaplet sladkorne bolezni z visokim krvnim sladkorjem, hitrim hujšanjem, siljenjem na bruhanje ali bruhanjem)
- kakršne koli težave z ledvicami v sedanjosti ali v preteklosti
- alergijsko reakcijo na zdravilo Tesavel (glejte poglavje 4)

Ker zdravilo ne deluje, ko je krvni sladkor nizek, je verjetnost za prekomerno znižanje krvnega sladkorja majhna. Pri uporabi tega zdravila v kombinaciji z zdravilom s sulfonilsečnino ali z insulinom pa se lahko raven sladkorja v krvi prekomerno zniža (hipoglikemija). Zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek sulfonilsečnine ali insulina.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, ne smejo uporabljati tega zdravila. Pri otrocih in mladostnikih, starih med 10 in 17 let, zdravilo ni učinkovito. Ni znano, če je uporaba tega zdravila varna in učinkovita pri otrocih, mlajših od 10 let.

Druga zdravila in zdravilo Tesavel

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obvestite zdravnika zlasti, če jemljete digoksin (zdravilo za zdravljenje nepravilnega bitja srca in drugih težav s srcem). Med sočasnim jemanjem z zdravilom Tesavel vam bodo morda morali preveriti vrednosti digoksina v krvi.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Med nosečnostjo tega zdravila ne smete jemati.

Ni znano, če se to zdravilo izloča v materino mleko. Če dojite ali nameravate dojiti, tega zdravila ne smete jemati.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so poročali o pojavu omotice in zaspanosti, ki lahko vplivata na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Jemanje tega zdravila v kombinaciji z zdravili, imenovanimi sulfonilsečnine, ali z insulinom lahko povzroči hipoglikemijo, ki lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev ali na delo v nevarnem okolju.

Zdravilo Tesavel vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Tesavel

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Običajni priporočeni odmerek je:

- ena 100 mg filmsko obložena tableta,
- enkrat na dan,
- skozi usta.

Če imate težave z ledvicami, vam zdravnik lahko predpiše manjše odmerke zdravila (npr. 25 mg ali 50 mg).

To zdravilo lahko jemljete s hrano in pijačo ali brez.

Zdravnik vam lahko predpiše to zdravilo samo ali skupaj z določenimi drugimi zdravili za zniževanje krvnega sladkorja.

Dieta in telesna aktivnost pomagata pri boljši izrabi krvnega sladkorja. Med jemanjem zdravila Tesavel je pomembno, da se držite diete in telesne aktivnosti, ki vam ju je priporočil zdravnik.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tesavel, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek tega zdravila od predpisanega, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Tesavel

Pozabljeni odmerek vzemite takoj, ko se spomnite. Če se spomnite šele, ko je že čas, da vzamete naslednji odmerek, pozabljeni odmerek izpustite in nadaljujte z jemanjem zdravila ob predpisanem času. Ne vzemite dvojnega odmerka tega zdravila.

Če ste prenehali jemati zdravilo Tesavel

Za urejenost sladkorne bolezni zdravilo jemljite tako dolgo, kot vam je predpisal zdravnik. Zdravila ne smete prenehati jemati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Tesavel takoj PRENEHAJTE jemati in se posvetujte z zdravnikom, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- hudo in dolgotrajno bolečino v abdomnu (predelu trebuha), ki se lahko širi tudi v hrbet, s sočasno slabostjo in bruhanjem ali brez tega, saj ti znaki lahko kažejo na vnetje trebušne slinavke (pankreatitis).

V primeru hude alergijske reakcije (pogostnost neznana), ki vključuje izpuščaj, koprivnico, mehurje na koži/luščenje kože in otekanje obraza, ustnic, jezika ter žrela, kar lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju, prenehajte jemati to zdravilo in takoj pokličite zdravnika. Zdravnik vam lahko predpiše zdravilo za zdravljenje alergijske reakcije ter drugo zdravilo za sladkorno bolezen.

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z metforminom in so začeli jemati še sitagliptin, so se pojavili naslednji neželeni učinki:

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi): nizek krvni sladkor, siljenje na bruhanje, napenjanje, bruhanje

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi): bolečine v trebuhu, driska, zaprtje, zaspanost

Po začetku zdravljenja s kombinacijo sitagliptina in metformina so se pri nekaterih bolnikih pojavile različne prebavne težave (pojavijo se pogosto).

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali sitagliptin v kombinaciji s sulfonilsečnino in metforminom, so se pojavili naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi): nizek krvni sladkor

Pogosti: zaprtje

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali sitagliptin in pioglitazon, so se pojavili naslednji neželeni učinki:

Pogosti: napenjanje, otekanje dlani ali nog

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali sitagliptin v kombinaciji s pioglitazonom in metforminom, so se pojavili naslednji neželeni učinki:

Pogosti: otekanje dlani in nog

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali sitagliptin v kombinaciji z insulinom (z metforminom ali brez), so se pojavili naslednji neželeni učinki:

Pogosti: gripa

Občasni: suha usta

Pri nekaterih bolnikih, ki so v kliničnih študijah jemali sitagliptin sam ali so v obdobju trženja jemali sitagliptin sam ali skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, so se pojavili naslednji neželeni učinki:

Pogosti: nizek krvni sladkor, glavobol, okužba zgornjih dihal, zamašen nos ali izcedek iz nosu in vnetje grla, osteoartritis, bolečine v rokah ali nogah

Občasni: omotica, zaprtje, srbenje

Redki: zmanjšano število krvnih ploščic

Neznana pogostnost: težave z ledvicami (ki včasih zahtevajo dializo), bruhanje, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu, intersticijska pljučna bolezen, bulozni pemfigoid (tip kožnega mehurja)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tesavel

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli za oznako "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tesavel

- Učinkovina je sitagliptin:
 - o Ena Tesavel 25 mg filmsko obložena tableta (tableta) vsebuje 25 mg sitagliptina v obliki sitagliptinijevega fosfata monohidrata.
 - o Ena Tesavel 50 mg filmsko obložena tableta (tableta) vsebuje 50 mg sitagliptina v obliki sitagliptinijevega fosfata monohidrata.
 - o Ena Tesavel 100 mg filmsko obložena tableta (tableta) vsebuje 100 mg sitagliptina v obliki sitagliptinijevega fosfata monohidrata.
- Druge sestavine zdravila so:
 - o Jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E460), brezvodni kalcijev hidrogenfosfat (E341), premreženi natrijev karmelozat (E468), magnezijev stearat (E470b), natrijev stearilfumarat in propil galat.
 - o Filmska obloga: poli(vinilalkohol), makrogol 3350, smukec (E553b), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172) in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Tesavel in vsebina pakiranja

- Tesavel 25 mg filmsko obložene tablete so okrogle, rožnate filmsko obložene tablete z oznako "221" na eni strani.
- Tesavel 50 mg filmsko obložene tablete so okrogle, svetlo sivorjave filmsko obložene tablete z oznako "112" na eni strani.
- Tesavel 100 mg filmsko obložene tablete so okrogle, sivorjave filmsko obložene tablete z oznako "277" na eni strani.

Neprozorni pretisni omoti (PVC/PE/PVDC in aluminij). Pakiranja po 14, 28, 30, 56, 84, 90 ali 98 filmsko obloženih tablet in 50 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.