

 11. juli 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Sitagliptin "Medical Valley", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31875

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sitagliptin "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

25 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder sitagliptinhydrochloridmonohydrat, svarende til 25 mg sitagliptin.

50 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder sitagliptinhydrochloridmonohydrat, svarende til 50 mg sitagliptin.

100 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder sitagliptinhydrochloridmonohydrat, svarende til 100 mg sitagliptin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

25 mg: Hver filmovertrukket tablet indeholder 1,14 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

25 mg

Runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 6 mm, lyserøde, præget med ”LC” på den ene side og glat på den anden.

50 mg

Runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 8 mm, orange, præget med ”C” på den ene side og glat på den anden.

100 mg

Runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 9,8 mm, beige, præget med ” L” på den ene side og glat på den anden.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til voksne patienter med type 2-diabetes mellitus. Sitagliptin "Medical Valley" er indiceret til at forbedre den glykæmiske kontrol:

som **monoterapi**:

* hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret ved diæt og motion alene, og når metformin ikke er hensigtsmæssigt pga. kontraindikationer eller intolerance.

som **dual oral behandling** sammen med:

* metformin, i de tilfælde, hvor diæt og motion plus metformin alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.
* et sulfonylurinstof, når diæt og motion plus maksimal tolereret dosis af et sulfonylurinstof alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol, og når metformin ikke er hensigtsmæssigt pga. af kontraindikationer eller intolerance.
* en peroxisom proliferator-aktiveret receptor-gamma (PPAR)-agonist (dvs. et thiazolidindion), når anvendelse af en PPAR-agonist er hensigtsmæssig, og når diæt og motion plus PPAR- agonisten alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.

som **tripel oral behandling** sammen med:

* et sulfonylurinstof og metformin, når diæt og motion plus dual behandling med disse lægemidler ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.
* en PPAR-agonist og metformin, når anvendelse af en PPAR-agonist er hensigtsmæssig, og når diæt og motion plus dual behandling med disse lægemidler ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.

Sitagliptin "Medical Valley" er også indiceret som tillægsbehandling til insulin (med eller uden metformin), når diæt og motion plus stabil dosering af insulin ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis er 100 mg sitagliptin en gang daglig. Ved anvendelse sammen med metformin og/eller en PPAR-agonist bør dosis af metformin og/eller PPAR-agonisten opretholdes, og Sitagliptin "Medical Valley" administreres samtidigt.

Når Sitagliptin "Medical Valley" anvendes i kombination med et sulfonylurinstof eller sammen med insulin, kan en lavere dosis af sulfonylurinstof eller insulin overvejes for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Hvis en dosis Sitagliptin "Medical Valley" glemmes, bør den tages, så snart patienten kommer i tanke om det. Patienten bør ikke tage en dobbeltdosis på samme dag.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Når anvendelse af sitagliptin sammen med et andet antidiabetikum påtænkes, bør betingelserne for anvendelse til patienter med nyreinsufficiens undersøges.

Til patienter med let nyreinsufficiens (glomerulær filtrationsrate [GFR] 60 til <90 ml/min) er dosisjustering ikke nødvendig.

Til patienter med moderat nyreinsufficiens (GFR 45 til <60 ml/min) er dosisjustering ikke nødvendig.

Til patienter med moderat nyreinsufficiens (GFR ≥30 til <45 ml/min) er dosis 50 mg Sitagliptin "Medical Valley" en gang daglig.

Til patienter med svær nyreinsufficiens (GFR ≥15 til <30 ml/min) eller med nyresygdom i slutstadiet (ESRD) (GFR <15 ml/min), inklusive patienter som har behov for hæmodialyse eller peritonealdialyse, er dosis 25 mg Sitagliptin "Medical Valley" en gang daglig. Behandlingen kan administreres uden at tage hensyn til tidspunktet for dialyse.

Da der er dosisjustering på baggrund af nyrefunktionen, anbefales det at vurdere nyrefunktionen før initiering af Sitagliptin "Medical Valley" og med mellemrum derefter.

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let til moderat leverinsufficiens. Sitagliptin "Medical Valley" er ikke undersøgt hos patienter med svær leverinsufficiens, og der bør udvises forsigtighed (se pkt. 5.2).

Da sitagliptin primært udskilles via nyrerne, forventes det imidlertid ikke, at svær leverinsufficiens vil påvirke sitagliptins farmakokinetik.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af alder.

*Pædiatrisk population*

Sitagliptin må ikke anvendes til børn og unge i alderen 10 til 17 år på grund af utilstrækkelig virkning. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. Sitagliptin er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter under 10 år.

Administration

Sitagliptin "Medical Valley" kan tages med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt.  6 (se pkt. 4.4 og 4.8).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generelt

Sitagliptin "Medical Valley" bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes eller til behandling af diabetisk ketoacidose.

Akut pankreatitis

Brug af DPP-4-hæmmere er sat i forbindelse med en risiko for udvikling af akut pankreatitis. Patienterne bør informeres om det karakteristiske symptom på akut pankreatitis: vedvarende svære mavesmerter. Resolution af pankreatitis er set efter seponering af sitagliptin (med eller uden understøttende behandling), men der er indberettet meget sjældne tilfælde af nekrotiserende eller hæmoragisk pankreatitis og/eller død. Hvis der er mistanke om pankreatitis, bør Sitagliptin "Medical Valley" og andre potentielt suspekte lægemidler seponeres, og hvis mistanken om akut pankreatitis bekræftes, må behandlingen med Sitagliptin "Medical Valley" ikke genoptages.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med pankreatitis i anamnesen.

Hypoglykæmi i kombination med andre anti-hyperglykæmiske lægemidler

Der er foretaget kliniske undersøgelser af Sitagliptin "Medical Valley" som monoterapi og som del af kombinationsbehandling med lægemidler, der ikke er kendt for at medføre hypoglykæmi (dvs. metformin og/eller en PPAR-agonist). Her var hyppigheden for hypoglykæmi, der er rapporteret for de patienter, der fik sitagliptin, den samme som hos de patienter, der fik placebo. Hypoglykæmi er blevet observeret, når sitagliptin blev anvendt i kombination med insulin eller et sulfonylurinstof. Derfor bør en lavere dosis af sulfonylurinstof eller insulin overvejes for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.2).

Nyreinsufficiens

Sitagliptin udskilles via nyrerne. For at opnå den samme plasmakoncentration for sitagliptin som hos patienter med normal nyrefunktion bør patienter med GFR <45 ml/min samt ESRD-patienter med behov for hæmodialyse eller peritonealdialyse have lavere doser (se pkt. 4.2 og 5.2).

Når anvendelse af sitagliptin sammen med et andet antidiabetikum påtænkes, bør betingelserne for anvendelse til patienter med nyreinsufficiens undersøges.

Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring er der rapporteret om alvorlige overfølsomhedsreaktioner hos patienter, der er blevet behandlet med sitagliptin. Disse reaktioner er anafylaksi, angioødem og eksfoliative hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaktioner startede inden for de første 3 måneder efter initiering af behandling, og nogle rapporter kom efter første dosis. Hvis der er mistanke om en overfølsomhedsreaktion, skal Sitagliptin "Medical Valley" seponeres. Det skal vurderes, om der er andre potentielle årsager til hændelsen, og alternativ diabetesbehandling skal indledes.

Bulløs pemfigoid

Efter markedsføring er der rapporteret om bulløs pemfigoid hos patienter, der tog DPP-4-hæmmere inklusive sitagliptin. Hvis der er mistanke om bulløs pemfigoid, skal Sitagliptin "Medical Valley" seponeres.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Lactose (kun for 25 mg)

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Andre lægemidlers indvirkning på sitagliptin

De kliniske data beskrevet nedenfor tyder på, at risikoen er lav for interaktioner af klinisk betydning mellem lægemidler, der administreres samtidigt.

*In vitro*-undersøgelser tyder på, at CYP3A4 primært er ansvarlig for sitagliptins begrænsede metabolisme, og at CYP2C8 medvirker hertil. Hos patienter med normal nyrefunktion spiller metabolisme, inklusive metabolismen via CYP3A4, kun en lille rolle i sitagliptin-clearance. Metabolisme kan derimod spille en mere betydningsfuld rolle ved eliminationen af sitagliptin ved svær nyreinsufficiens eller nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Derfor kan potente CYP3A4-hæmmere (dvs. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycin) muligvis ændre sitagliptins farmakokinetik hos patienter med svær nyreinsufficiens eller ESRD. Virkningen af potente CYP3A4-hæmmere hos patienter med nyreinsufficiens har ikke været genstand for klinisk undersøgelse.

*In vitro*-transportundersøgelser har vist, at sitagliptin er et substrat for p-glykoprotein og organisk aniontransporter-3 (OAT3). OAT3-medieret transport af sitagliptin hæmmes *in vitro* af probenecid, selvom risikoen for klinisk relevante interaktioner anses for at være lav. Samtidig administration af OAT3-hæmmere er ikke vurderet in vivo.

*Metformin*

Samtidig administration af multiple doser af 1.000 mg metformin to gange om dagen og 50 mg sitagliptin ændrede ikke sitagliptins farmakokinetik betydeligt hos patienter med type 2- diabetes.

*Ciclosporin*

Der er udført en undersøgelse til vurdering af ciclosporins (en potent hæmmer af p-glykoprotein) effekt på sitagliptins farmakokinetik. Samtidig administration af en enkelt oral 100 mg dosis sitagliptin og en enkelt oral 600 mg-dosis ciclosporin øgede sitagliptins AUC og Cmax med henholdsvis ca. 29 % og 68 %. Disse ændringer i sitagliptins farmakokinetik blev ikke vurderet til at have klinisk relevans. Sitagliptins renale clearance ændredes ikke signifikant. Der forventes derfor ingen klinisk betydende interaktioner med andre p-glykoproteinhæmmere.

Sitagliptins indvirkning på andre lægemidler

*Digoxin*

Sitagliptin havde en lille effekt på digoxinkoncentrationen i plasma. Efter administration af 0,25 mg digoxin samtidig med 100 mg sitagliptin daglig i 10 dage øgedes plasma AUC for digoxin gennemsnitligt med 11 % og plasma Cmax med gennemsnitligt 18 %. Der anbefales ingen dosisjustering af digoxin. Patienter, der har risiko for digoxinforgiftning, bør dog monitoreres for dette, når sitagliptin og digoxin administreres samtidigt.

*In vitro-*data tyder på, at sitagliptin hverken hæmmer eller inducerer CYP450-isoenzymer. I kliniske undersøgelser ændrede sitagliptin ikke farmakokinetikken for metformin, glyburid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller orale kontraceptiva signifikant. Dette giver *in vivo* evidens for lav tilbøjelighed til at forårsage interaktion med substrater for CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og organisk kationtransportør. Sitagliptin kan være en svag hæmmer af p-glykoprotein *in vivo.*

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af sitagliptin til gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. På grund af mangel på humane data bør Sitagliptin "Medical Valley" ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om sitagliptin udskilles i human mælk. Dyreforsøg har vist udskillelse af sitagliptin i modermælk. Sitagliptin "Medical Valley" bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Data fra dyreforsøg viser ingen virkning af sitagliptin-behandling på fertiliteten hos hanner og hunner. Der findes ikke humane data.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Sitagliptin "Medical Valley" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved bilkørsel og betjening af maskiner bør der dog tages hensyn til, at svimmelhed og søvnighed er rapporteret.

Desuden bør patienterne være opmærksomme på risikoen for hypoglykæmi, når Sitagliptin "Medical Valley" anvendes sammen med et sulfonylurinstof eller sammen med insulin.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Alvorlige bivirkninger herunder pankreatitis og overfølsomhed er blevet rapporteret. Hypoglykæmi er blevet rapporteret sammen med sulfonylurinstof (4,7 %-13,8 %) og insulin (9,6 %) (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabel

Bivirkningerne ses nedenfor (tabel 1) inddelt i systemorganklasse og frekvens. Frekvenserne defineres som: Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1. Bivirkningsfrekvens identificeret i placebo-kontrollerede kliniske undersøgelser med sitagliptin-monoterapi og efter markedsføring**

|  |  |
| --- | --- |
| **Bivirkning** | **Bivirkningsfrekvens** |
| **Blod og lymfesystem** |
| Trombocytopeni | Sjælden |
|  |
| **Immunsystemet** |
| Overfølsomhedsreaktioner herunder anafylaktiske reaktioner \*,† | Frekvens ikke kendt |
|  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Hypoglykæmi† | Almindelig |
|  |
| **Nervesystemet** |
| Hovedpine | Almindelig |
| Svimmelhed | Ikke almindelig |
|  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Interstitiel lungesygdom\* | Frekvens ikke kendt |
|  |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Obstipation | Ikke almindelig |
| Opkastning\* | Frekvens ikke kendt |
| Akut pankreatitis\*,†,‡ | Frekvens ikke kendt |
| Letal og ikke-letal hæmoragisk og nekrotiserende pankreatitis\*,† | Frekvens ikke kendt |
|  |  |
| **Hud og subkutane væv** |
| Pruritus\* | Ikke almindelig |
| Angioødem\*,† | Frekvens ikke kendt |
| Udslæt\*,† | Frekvens ikke kendt |
| Urticaria\*,† | Frekvens ikke kendt |
| Kutan vaskulitis\*,† | Frekvens ikke kendt |
| Eksfoliative hudsygdomme herunder Stevens-Johnsons syndrom\*,† | Frekvens ikke kendt |
| Bulløs pemfigoid\* | Frekvens ikke kendt |
|  |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Artralgi\* | Frekvens ikke kendt |
| Myalgi\* | Frekvens ikke kendt |
| Rygsmerter\* | Frekvens ikke kendt |
| Artropati\* | Frekvens ikke kendt |
|  |  |
| **Nyrer og urinveje** |
| Nedsat nyrefunktion\* | Frekvens ikke kendt |
| Akut nyresvigt\* | Frekvens ikke kendt |

\*Bivirkninger identificeret ved bivirkningsovervågning efter markedsføring.

† **Se pkt. 4.4.**

‡ Se det *kardiovaskulære sikkerhedsstudie TECOS* nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Ud over de lægemiddelrelaterede bivirkninger, der er beskrevet ovenfor, var øvre luftvejsinfektioner og nasopharyngitis medtaget under de bivirkninger, som blev rapporteret uden hensyntagen til årsagssammenhæng med lægemidlet og som forekom hos mindst 5 % og hyppigst hos de patienter, som var i behandling med sitagliptin.

Derudover var osteoartritis og ekstremitetssmerter medtaget under de bivirkninger, som blev rapporteret uden hensyntagen til årsagssammenhæng med lægemidlet og som forekom hyppigere hos patienter i behandling med sitagliptin (som ikke nåede niveauet på 5 %, men som forekom med en incidens, der var > 0,5 % højere med sitagliptin i forhold til incidensen i kontrolgruppen).

Nogle bivirkninger blev observeret hyppigere i undersøgelser med sitagliptin i kombination med andre antidiabetika end i undersøgelser med sitagliptin som monoterapi. Disse omfattede hypoglykæmi (frekvens: meget almindelig ved kombinationsbehandling med sulfonylurinstof og metformin), influenza (almindelig med insulin (med eller uden metformin)), kvalme og opkastning (almindelig med metformin), flatulens (almindelig med metformin eller pioglitazon), obstipation (almindelig ved kombinationsbehandling med sulfonylurinstof og metformin), perifert ødem (almindelig med pioglitazon eller ved kombinationsbehandling med pioglitazon og metformin), døsighed og diarré (ikke almindelig med metformin) og mundtørhed (ikke almindelig med insulin (med eller uden metformin)).

Pædiatrisk population

I kliniske studier med sitagliptin hos pædiatriske patienter med type 2-diabetes mellitus i alderen 10 til 17 år var bivirkningsprofilen sammenlignelig med den, der blev set hos voksne.

Kardiovaskulært sikkerhedsstudie TECOS

TECOS-studiet (*The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) inkluderede 7.332 patienter, som blev behandlet med sitagliptin 100 mg daglig (eller 50 mg daglig, hvis eGFR ved *baseline* var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m2), og 7.339 patienter, som fik placebo, i *intention to* *treat*-populationen. Begge behandlinger blev givet som supplement til standardbehandling målrettet de regionale standarder for HbA1c og kardiovaskulære risikofaktorer. Den samlede incidens af alvorlige bivirkninger hos patienter i sitagliptin-armen var den samme som hos patienter i placebo-armen.

I *intention to treat-*populationen var incidensen af svær hypoglykæmi blandt patienter, som fik insulin og/eller et sulfonylurinstof ved *baseline*, 2,7 % hos patienter i sitagliptin-armen og 2,5 % hos patienter i placebo-armen. Blandt patienter, som ikke fik insulin og/eller et sulfonylurinstof ved *baseline*, var incidensen af svær hypoglykæmi 1,0 % i sitagliptin-armen og 0,7 % i placebo-armen. Incidensen af bekræftede tilfælde af pankreatitis var 0,3 % i sitagliptin-armen og 0,2 % i placebo-armen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk*-*forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

I kontrollerede kliniske studier med raske personer blev enkeltdoser på op til 800 mg sitagliptin administreret. Minimale forlængelser af QTc-intervallet blev observeret i et studie med en 800 mg dosis sitagliptin, men blev ikke anset for at være klinisk relevante. Der er ingen erfaring med doser over 800 mg i kliniske studier. I fase I-studier med multiple doser sås ingen dosisrelaterede kliniske bivirkninger, når sitagliptin blev givet i doser på op til 600 mg daglig i perioder på op til 10 dage og 400 mg daglig i perioder på op til 28 dage.

I tilfælde af overdosering er det hensigtsmæssigt at benytte de sædvanlige understøttende forholdsregler, f.eks. fjerne uabsorberet materiale fra mave- og tarmkanalen, sørge for klinisk monitorering (inklusive elektrokardiogram) og igangsætte understøttende behandling om nødvendigt.

Sitagliptin er kun moderat dialyserbart. I kliniske studier blev ca. 13,5 % af dosis fjernet i løbet af en hæmodialysesession på 3-4 timer. Forlænget dialyse kan overvejes, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt. Det vides ikke, om sitagliptin er dialyserbart ved peritonealdialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika. Dipeptidylpeptidase-4-(DPP-4-)-hæmmer. ATC- kode: A 10 BH 01.

Virkningsmekanisme

Sitagliptin "Medical Valley" tilhører en klasse af orale anti-hyperglykæmiske lægemidler, der kaldes dipeptidylpeptidase- 4-(DPP-4)-hæmmere. Den forbedring i den glykæmiske kontrol, som blev observeret med dette lægemiddel, medieres via en stigning i de aktive inkretinhormoners niveauer. Inkretinhormoner, inklusive glucagonlignende peptid 1 (GLP-1) og glucoseafhængigt insulinotropt polypeptid (GIP), frigives i tarmene i løbet af dagen, og niveauerne øges som reaktion på et måltid. Inkretinerne er en del af et endogent system, som er involveret i den fysiologiske regulering af glucosehomøostase. Når blodglucosekoncentrationen er normal eller forhøjet, bevirker GLP-1 og GIP en øget insulinsyntese og frigørelsen af insulin fra de pankreatiske betaceller via intracellulære signalleringsveje, som inddrager cyklisk AMP. Behandling med GLP-1 eller DPP-4-hæmmere i dyremodeller af type 2- diabetes har vist sig at forbedre betacellernes reaktion på glucose og at stimulere syntesen samt frigivelsen af insulin. Med højere insulinniveauer fremmes glucoseoptagelsen i vævet. Desuden sænker GLP-1 glucagonsekretionen fra pankreatiske alfaceller. Reducerede glucagonkoncentrationer fører, sammen med højere insulinniveauer, til reduceret hepatisk glucoseproduktion, hvilket resulterer i fald i blodglucoseniveauerne. Effekten af GLP-1 og GIP er glucoseafhængig, således at når blodglucosekoncentrationen er lav, ses der ikke en stimulering af insulinfrigørelse og hæmning af glucagonsekretion af GLP-1. Både mht. GLP-1 og GIP øges insulinstimulationen, når glucose stiger over de normale koncentrationer. Desuden nedsætter GLP-1 ikke det normale glucagonrespons på hypoglykæmi. Aktiviteten af GLP-1 og GIP begrænses af DPP-4-enzymet, som hurtigt hydrolyserer inkretinhormonerne til inaktive produkter. Sitagliptin forhindrer DPP-4s hydrolyse af inkretinhormoner og øger dermed plasmakoncentrationerne af de aktive former af GLP-1 og GIP. Ved at øge de aktive inkretinniveauer øger sitagliptin insulinfrigørelsen og reducerer glucagonniveauet afhængigt af glucosekoncentrationen. Hos patienter med type 2-diabetes med hyperglykæmi fører disse ændringer i insulin- og glucagonniveauer til lavere hæmoglobin A1c (HbA1c) samt lavere koncentration af faste plasmaglucose (FPG) og postprandial glucose (PPG). Sitagliptins glucoseafhængige mekanisme er forskellig fra sulfonylurinstoffers mekanisme, som øger insulinsekretionen, selv når glucosekoncentrationerne er lave og kan føre til hypoglykæmi hos patienter med type 2-diabetes og hos normale forsøgspersoner. Sitagliptin er en potent og høj-selektiv hæmmer af enzymet DPP-4 og hæmmer ikke de nært beslægtede enzymer DPP-8 eller DPP-9 ved terapeutiske koncentrationer.

I en to-dages undersøgelse med raske forsøgspersoner øgede sitagliptin alene den aktive GLP-1- koncentration, hvorimod metformin alene øgede den aktive og totale GLP-1-koncentration i tilsvarende grad. Samtidig administration af sitagliptin og metformin havde en additiv effekt på den aktive GLP-1-koncentration. Sitagliptin, men ikke metformin, øgede den aktive GIP-koncentration.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sitagliptin forbedrede totalt set den glykæmiske kontrol, når det blev givet som monoterapi eller som kombinationsbehandling hos voksne patienter med type 2-diabetes (se tabel 2).

Der er udført to undersøgelser, der vurderede effekt og sikkerhed af sitagliptin-monoterapi. Behandling med sitagliptin 100 mg en gang daglig som monoterapi gav signifikante forbedringer i HbA1c, i faste-plasma-glucose (FPG) og i 2-timers postprandial glucose (2-timers PPG), når det blev sammenlignet med placebo i to undersøgelser, hvoraf den ene var af 18 ugers varighed og den anden af 24 ugers varighed. Forbedring i surrogatmarkører for betacellefunktionen, inklusive HOMA-β (homøostatisk modelvurdering-β), proinsulin/insulin-ratio samt resultater for betacellereaktioner fra en *frequently sampled meal tolerance test* blev observeret. Den observerede incidens af hypoglykæmi hos de patienter, der blev behandlet med sitagliptin, var den samme som for placebo.

I undersøgelserne blev kropsvægten ikke øget fra baseline ved behandling med sitagliptin, mens der sås en lille vægtreduktion hos patienter, der fik placebo.

I to 24-ugers undersøgelser gav sitagliptin 100 mg en gang daglig som supplerende behandling, den ene i kombination med metformin og den anden med pioglitazon, en signifikant glykæmisk forbedring, sammenlignet med placebo. Ændring i kropsvægt i forhold til *baseline* var den samme hos patienter, der blev behandlet med sitagliptin og hos patienter, der fik placebo. I disse undersøgelser var incidensen af hypoglykæmi den samme, som blev rapporteret for patienter, der var blevet behandlet med sitagliptin eller placebo.

En 24-ugers placebokontrolleret undersøgelse blev designet til at evaluere effekten samt sikkerheden af sitagliptin (100 mg en gang daglig) som supplement til glimepirid alene eller glimepirid i kombination med metformin. Supplering af sitagliptin til enten glimepirid alene eller til glimepirid og metformin gav signifikant glykæmiske forbedringer. Patienter, der blev behandlet med sitagliptin, havde en moderat vægtøgning sammenlignet med de patienter, der fik placebo.

Et 26-ugers placebokontrolleret studie blev designet til at evaluere sitagliptins effekt og sikkerhed (100 mg en gang daglig) som supplement til kombinationen pioglitazon plus metformin. Sitagliptin som supplement til pioglitazon og metformin forbedrede de glykæmiske parametre signifikant. Ændring i kropsvægt i forhold til *baseline* var den samme hos patienter, der blev behandlet med sitagliptin og hos patienter, der fik placebo. Incidensen af hypoglykæmi var også den samme hos sitagliptinbehandlede og placebobehandlede patienter.

En 24-ugers placebokontrolleret undersøgelse blev designet til at evaluere effekt og sikkerhed af sitagliptin (100 mg en gang daglig) som supplement til insulin (ved en stabil dosis i mindst 10 uger) med eller uden metformin (mindst 1.500 mg). Hos patienter, der tog forblandet insulin, var den gennemsnitlige daglige dosis 70,9 E/dag. Hos patienter, der tog ikke-forblandet insulin (middellangt-/langtidsvirkende), var den gennemsnitlige daglige dosis 44,3 E/dag. Tillæg af sitagliptin til insulin gav signifikante forbedringer i de glykæmiske parametre. Med hensyn til kropsvægt var der ingen ændring af betydning i forhold til *baseline* i nogen af grupperne.

I en 24-ugers placebokontrolleret faktoriel undersøgelse af initialbehandling gav sitagliptin 50 mg to gange daglig i kombination med metformin (500 mg eller 1.000 mg to gange daglig) en signifikant glykæmisk forbedring sammenlignet med begge former for monoterapi. Reduktionen i kropsvægt med kombinationen af sitagliptin og metformin var den samme som den, der blev observeret med metformin alene eller placebo. Der var ingen ændring i forhold til baseline for patienter på sitagliptin alene. Incidensen af hypoglykæmi var den samme på tværs af behandlingsgrupperne.

**Tabel 2. HbA1c resultater i placebo-kontrollerede monoterapi- og kombinations-**

**terapiundersøgelser\***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Undersøgelse** | **Gennemsnitlig *baseline* HbA1c ( %)** | **Gennemsnitlig ændring fra baseline HbA1c ( %)**† | **Placebokorrigeret gennemsnitlig ændring i HbA1c ( %)**†**(95 % CI)** |
| **Monoterapiundersøgelser** |
| Sitagliptin 100 mg en gang daglig§ (N=193) | 8,0 | -0,5 | -0,6‡(-0,8; -0,4) |
| Sitagliptin 100 mg en gang daglig(N=229) | 8,0 | -0,6 | -0,8‡(-1,0; -0,6) |
| **Kombinationsterapiundersøgelser** |
| Sitagliptin 100 mg en gang daglig som supplement til metformin-behandling(N=453) | 8,0 | -0,7 | -0,7‡(-0,8; -0,5) |
| Sitagliptin 100 mg en gang daglig som supplement til pioglitazon-behandling | 8,1 | -0,9 | -0,7‡(-0,9; -0,5) |
| Sitagliptin 100 mg en gang daglig som supplement til glimepirid-behandling(N=102) | 8,4 | -0,3 | -0,6‡(-0,8; -0,3) |
| Sitagliptin 100 mg en gang daglig som supplement til glimepirid + metformin-behandling(N=115) | 8,3 | -0,6 | -0,9‡(-1,1; -0,7) |
| Sitagliptin 100 mg en gang daglig som supplement til pioglitazon + metformin-behandling# (N=152) | 8,8 | -1,2 | -0,7‡(-1,0; -0,5) |
| Initialbehandling (to gange daglig) : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg(N=183) | 8,8 | -1,4 | -1,6‡(-1,8; -1,3) |
| Initialbehandling (to gange daglig) : Sitagliptin 50 mg + metformin 1.000 mg(N=178) | 8,8 | -1,9 | -2,1‡(-2,3; -1,8) |
| Sitagliptin 100 mg en gang daglig som supplement til insulin-(+/- metformin) behandling(N=305) | 8,7 | -0,6¶ | -0,6‡,¶(-0,7; -0,4) |

\* Population; alle behandlede patienter (analyse med henblik på behandling)

† Gennemsnit ved mindste kvadraters metode justeret for status for tidligere antihyperglykæmisk behandling og *baseline*-værdi.

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

§ HbA1c ( %) i 18. uge

 HbA1c ( %) i 24. uge

# HbA1c ( %) i 26. uge

¶ Gennemsnit ved mindste kvadraters metode justeret for anvendelse af metformin ved besøg 1 (ja/nej), anvendelse af insulin ved besøg 1 (forblandet *versus* ikke-forblandet [middellangt- eller langtidsvirkende]) samt *baseline*-værdi. Behandling baseret på stratum- (anvendelse af metformin og insulin) interaktioner var ikke signifikant (p > 0,10).

En 24-ugers aktiv (metformin)-kontrolleret undersøgelse blev designet til vurdering af effekt og sikkerhed af sitagliptin 100 mg en gang daglig (N=528) sammenlignet med metformin (N=522) hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på diæt og motion, og som ikke var i antihyperglykæmisk behandling (uden behandling i mindst 4 måneder). Den gennemsnitlige metformindosis var ca. 1.900 mg/dag. Reduktionen i HbA1c i forhold til de gennemsnitlige *baseline*- værdier på 7,2 % var -0,43 % for sitagliptin og -0,57 % for metformin (*Per Protocol Analysis*). Overordnet var incidensen for gastrointestinale bivirkninger, som blev anset for at være lægemiddelrelaterede, 2,7 % hos patienter, der fik sitagliptin, sammenlignet med 12,6 % hos de patienter, der fik metformin. Incidensen af hypoglykæmi var ikke signifikant forskellig mellem behandlingsgrupperne (sitagliptin 1,3 %; metformin 1,9 %). Kropsvægten faldt i forhold til baseline i begge grupper (sitagliptin -0,6 kg; metformin -1,9 kg).

I en undersøgelse af effekt og sikkerhed af tillægsbehandling med sitagliptin 100 mg en gang daglig eller glipizid (et sulfonylurinstof) til patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metforminmonoterapi, var sitagliptin sammenlignelig med glipizid mht. reduktion af HbA1c. Den gennemsnitligt anvendte glipiziddosis var 10 mg daglig, og ca. 40 % af patienterne havde behov for en glipiziddosis på 5 mg/dag i hele undersøgelses-perioden. Imidlertid ophørte flere patienter i sitagliptingruppen med behandling på grund af manglende effekt end i glipizidgruppen. De patienter, der blev behandlet med sitagliptin, udviste et signifikant gennemsnitligt fald i kropsvægt i forhold til *baseline* sammenlignet med en signifikant vægtøgning hos patientgruppen, der fik glipizid (-1,5 *versus* +1,1 kg). I denne undersøgelse forbedredes proinsulin/insulinratioen, der er en markør for effektiviteten af insulinsyntese og -sekretion, med sitagliptin og forværredes med glipizidbehandling. Incidensen af hypoglykæmi i gruppen, som blev behandlet med sitagliptin (4,9 %), var signifikant lavere end i glipizidgruppen (32,0 %).

En 24-ugers placebokontrolleret undersøgelse med 660 patienter blev designet til at vurdere den insulinbesparende effekt og sikkerheden af sitagliptin (100 mg en gang daglig) som supplement til insulin glargin med eller uden metformin (mindst 1.500 mg) under optrapning af insulinbehandling. HbA1c ved *baseline* var 8,74 %, og insulindosis ved *baseline* var 37 IE/dag. Patienterne blev instrueret i at titrere deres dosis af insulin glargin på basis af fasteglucose fra fingerprikmålinger. I uge 24 var stigningen i daglig insulindosis 19 IE/dag hos de patienter, der blev behandlet med sitagliptin, og 24 IE/dag hos de patienter, der blev behandlet med placebo. Reduktionen i HbA1c hos de patienter, der blev behandlet med sitagliptin og insulin (med eller uden metformin), var -1,31 % sammenlignet med -0,87 % hos de patienter, der blev behandlet med placebo og insulin (med eller uden metformin), en forskel på -0,45 % [95 % CI: -0,60; -0,29]. Incidensen af hypoglykæmi var 25,2 % hos de patienter, der blev behandlet med sitagliptin og insulin (med eller uden metformin), og 36,8 % hos de patienter, der blev behandlet med placebo og insulin (med eller uden metformin). Forskellen skyldtes hovedsageligt en højere procentdel af patienter i placebogruppen, som oplevede 3 eller flere episoder med hypoglykæmi (9,4 *versus* 19,1 %). Der var ingen forskel i incidensen af svær hypoglykæmi.

Der er hos patienter med moderat til svær nyreinsufficiens udført en undersøgelse, hvor sitagliptin 25 eller 50 mg daglig blev sammenlignet med glipizid 2,5 mg til 20 mg/dag. Denne undersøgelse omfattede 423 patienter med kronisk nyreinsufficiens (estimeret glomerulær filtrationshastighed <50 ml/min). Efter 54 uger var den gennemsnitlige reduktion i forhold til *baseline* i HbA1c -0,76 % med sitagliptin og -0,64 % med glipizid (*Per Protocol Analysis*). I denne undersøgelse var virknings- og sikkerhedsprofilen for sitagliptin 25 eller 50 mg en gang daglig generelt den samme som i andre monoterapiundersøgelser hos patienter med normal nyrefunktion. Incidensen af hypoglykæmi i gruppen, som blev behandlet med sitagliptin (6,2 %), var signifikant lavere end i glipizidgruppen (17,0 %). Der var også signifikant forskel mellem grupperne med hensyn til ændring i kropsvægt ved baseline (sitagliptin -0,6 kg; glipizid +1,2 kg).

Der er udført endnu en undersøgelse, hvor sitagliptin 25 mg en gang daglig blev sammenlignet med glipizid 2,5 mg til 20 mg/dag hos 129 patienter med ESRD, som var i dialyse. Efter 54 uger var den gennemsnitlige reduktion i forhold til *baseline* i HbA1c -0,72 % med sitagliptin og -0,87 % med glipazid. I denne undersøgelse var virknings- og sikkerhedsprofilen for sitagliptin 25 mg én gang daglig generelt den samme som i andre monoterapiundersøgelser hos patienter med normal nyrefunktion. Incidensen af hypoglykæmi var ikke signifikant forskellig mellem behandlingsgrupperne (sitagliptin 6,3 %; glipizid 10,8 %).

I en anden undersøgelse med 91 patienter med type 2-diabetes og kronisk nyreinsufficiens (kreatinin- clearance <50 ml/min) var sikkerhed og tolerabilitet for sitagliptinbehandling med 25 eller 50 mg en gang daglig generelt den samme som for placebo. Desuden var den gennemsnitlige reduktion i HbA1c (sitagliptin -0,59 %; placebo -0,18 %) efter 12 uger og FPG (sitagliptin -25,5 mg/dl; placebo - 3,0 mg/dl) generelt de samme som i andre monoterapiundersøgelser hos patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 5.2).

TECOS var et randomiseret studie med 14.671 patienter i en *intention to treat*-population med HbA1c ≥6,5 til 8,0 % med påvist hjerte-kar-sygdom. Patienterne fik sitagliptin (7.332) 100 mg daglig (eller 50 mg daglig, hvis eGFR ved *baseline* var ≥ 30 og < 50 ml/min/1,73 m2) eller placebo (7.339) som supplement til standardbehandling målrettet de regionale standarder for HbA1c og kardiovaskulære risikofaktorer. Patienter med eGFR < 30 ml/min/1,73 m2 blev ikke inkluderet i studiet. Studiepopulationen bestod af 2.004 patienter ≥ 75 år og 3.324 patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m2).

I løbet af studiet var den samlede estimerede gennemsnitlige forskel (standardafvigelse (SD)) i HbA1c mellem sitagliptingruppen og placebogruppen 0,29 % (0,01), 95 % CI (-0,32; -0,27); p < 0,001.

Det primære kardiovaskulære endepunkt var sammensat af første forekomst af kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse på grund af ustabil angina. Sekundære kardiovaskulære endepunkter bestod af første forekomst af kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt eller ikke-letal apopleksi samt første forekomst af de enkelte komponenter i det primære sammensatte endepunkt, død uanset årsag og hospitalsindlæggelse på grund af kongestivt hjertesvigt.

Med en median opfølgningstid på 3 år øgede sitagliptin som supplement til standardbehandling ikke risikoen for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (*major adverse cardiovascular events* - MACE) eller hospitalsindlæggelse på grund af hjertesvigt sammenlignet med standardbehandling uden sitagliptin hos patienter med type 2-diabetes (tabel 3).

**Tabel 3. Hyppighed af sammensatte kardiovaskulære endepunkter og vigtige sekundære endepunkter**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Sitagliptin 100 mg** | **Placbo** | ***Hazard ratio* (95 % CI)** | **p-værdi**† |
| **N ( %)** | **Incidens- rate pr. 100****patientår**\* | **N ( %)** | **Incidens- rate pr. 100****patientår\*** |
| **Analyse i *Intention to treat*-populationen** |
| **Antal patienter** | **7.332** | **7.339** | 0,98 (0,89–1,08) | <0,001 |
| **Primært sammensat endepunkt** (Kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardie-infarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. ustabil angina) | 839 (11,4) | 4,1 | 851 (11,6) | 4,2 |
| **Sekundært sammensat endepunkt** (Kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardie-infarkt, ikke-letal apopleksi) | 745 (10,2) | 3,6 | 746 (10,2) | 3,6 | 0,99 (0,89–1,10) | <0,001 |
| **Sekundære endepunkter** |
| Kardiovaskulær død | 380 (5,2) | 1,7 | 366 (5,0) | 1,7 | 1,03 (0,89-1,19) | 0,711 |
| Alle tilfælde af myokardieinfarkt (letale og ikke-letale) | 300 (4,1) | 1,4 | 316 (4,3) | 1,5 | 0,95 (0,81–1,11) | 0,487 |
| Alle tilfælde af apopleksi (letale og ikke-letale) | 178 (2,4) | 0,8 | 183 (2,5) | 0,9 | 0,97 (0,79–1,19) | 0,760 |
| Hospitalsindlæggelse pga. ustabil angina | 116 (1,6) | 0,5 | 129 (1,8) | 0,6 | 0,90 (0,70–1,16) | 0,419 |
| Død uanset årsag | 547 (7,5) | 2,5 | 537 (7,3) | 2,5 | 1,01 (0,90–1,14) | 0,875 |
| Hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt‡ | 228 (3,1) | 1,1 | 229 (3,1) | 1,1 | 1,00 (0,83–1,20) | 0,983 |

\* Incidensrate pr. 100 patientår er beregnet som 100 × (samlet antal patienter med ≥ 1 hændelse i løbet af en egnet eksponeringsperiode pr. samlet antal patientår med opfølgning).

† Baseret på en Cox-model stratificeret ud fra region. For sammensatte endepunkter svarer p-værdierne til en test af noninferioritet, der tilstræber at vise, at *hazard ratio* er mindre end 1,3. For alle andre endepunkter svarer p-værdierne til en test af forskellene i *hazard ratio*.

‡ Analysen af hospitalsindlæggelser pga. hjertesvigt blev justeret for hjertesvigt i anamnesen ved *baseline*.

Pædiatrisk population

Der blev udført et 54-ugers, dobbeltblindet studie til vurdering af virkningen og sikkerheden af sitagliptin 100 mg en gang daglig hos pædiatriske patienter (i alderen 10 til 17 år) med type 2- diabetes, som ikke var i antihyperglykæmisk behandling i mindst 12 uger (med HbA1c 6,5 % til 10 %) eller var på en stabil insulindosis i mindst 12 uger (med HbA1c 7 % til 10 %). Patienterne blev randomiseret til sitagliptin 100 mg en gang daglig eller placebo i 20 uger.

Gennemsnitlig HbA1c ved *baseline* var 7,5 %. Behandlingen med sitagliptin 100 mg gav ikke en signifikant forbedring i HbA1c efter 20 uger. Reduktionen i HbA1c hos patienter i behandling med sitagliptin (N=95) var 0,0 % sammenlignet med 0,2 % hos patienter i behandling med placebo (N=95), en forskel på -0,2 % (95 % CI: -0,7, 0,3). Se pkt. 4.2.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration af en 100 mg dosis til raske personer absorberedes sitagliptin hurtigt. Peak-plasmakoncentrationer (median Tmax) forekom 1-4 timer efter dosering, gennemsnitlig plasma-AUC for sitagliptin var 8,52 µM•hr, Cmax var 950 nM. Sitagliptins absolutte biotilgængelighed er ca. 87 %. Eftersom samtidig administration af et fedtrigt måltid sammen med sitagliptin ikke havde nogen effekt på farmakokinetikken, kan Sitagliptin "Medical Valley" administreres med eller uden mad.

Plasma-AUC for sitagliptin øgedes proportionalt med dosis. Dosisproportionaliteten blev ikke fastslået for Cmax og C24t (Cmax øgedes mere end dosisproportionalt og C24t øgedes mindre end dosisproportionalt).

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen ved steady state efter en enkelt intravenøs dosis på 100 mg sitagliptin til raske personer er ca. 198 l. Den fraktion af sitagliptin, som er reversibelt bundet til plasmaproteiner, er lav (38 %).

Biotransformation

Sitagliptin metaboliseres i mindre grad og elimineres primært uændret i urinen. Ca. 79 % af sitagliptin udskilles uændret i urinen.

Efter en [14C] oral sitagliptin-dosis udskiltes ca. 16 % af radioaktiviteten som sitagliptin-metabolitter. Seks metabolitter blev påvist på sporstofniveau og forventes ikke at bidrage til sitagliptins DPP-4- hæmmende aktivitet i plasma. *In vitro*-undersøgelser indikerede, at det enzym, der primært er ansvarlig for sitagliptins begrænsede metabolisering, er CYP3A4, med medvirken fra CYP2C8.

*In vitro*-data viste, at sitagliptin ikke er en hæmmer af CYP-isozymerne CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eller 2B6, og det inducerer ikke CYP3A4 og CYP1A2.

Elimination

Efter administration af en oral [14C] sitagliptin-dosis til raske personer elimineredes ca. 100 % af den administrerede radioaktivitet i fæces (13 %) eller urin (87 %) inden for en uge efter dosering. Den tilsyneladende terminale halveringstid (t½) efter indgift af en 100 mg oral dosis sitagliptin var ca. 12,4 timer. Sitagliptin akkumuleres kun minimalt efter flere doser. Den renale clearance var ca. 350 ml/min.

Elimination af sitagliptin foregår primært via renal udskillelse og omfatter aktiv tubulær sekretion. Sitagliptin er et substrat for humant organisk aniontransporter-3 (hOAT-3), som kan være involveret i den renale elimination af sitagliptin. Den kliniske relevans af hOAT-3 i sitagliptin-transport er ikke fastslået. Sitagliptin er også et substrat for p-glykoprotein, som også kan være involveret i sitagliptins renale elimination. Ciclosporin, en p-glykoproteinhæmmer, reducerede dog ikke sitagliptins renale clearance. Sitagliptin er ikke et substrat for OCT2, OAT1 eller PEPT1/2 transportører. *In vitro* hæmmede sitagliptin ikke OAT3 (IC50=160 µM) eller p-glykoprotein (op til 250 µM) medieret transport ved terapeutisk relevante plasmakoncentrationer. I en klinisk undersøgelse havde sitagliptin en lille effekt på digoxinkoncentrationerne i plasma, som tyder på, at sitagliptin kan være en svag hæmmer af p-glykoprotein.

Patientkarakteristika

Sitagliptins farmakokinetik var generelt den samme hos raske personer og hos patienter med type 2- diabetes.

*Nyreinsufficiens*

I en åben undersøgelse med enkeltdosis blev farmakokinetikken for en reduceret dosis sitagliptin (50 mg) vurderet hos patienter med varierende grader af kronisk nyreinsufficiens sammenlignet med normale raske kontrolpersoner. Undersøgelsen omfattede patienter med let, moderat og svær nyreinsufficiens samt patienter med ESRD i hæmodialyse. Derudover blev indvirkningen af nyreinsufficiens på sitagliptins farmakokinetik vurderet hos patienter med type 2-diabetes og let, moderat eller svær nyreinsufficiens (inklusive ESRD) ved hjælp af farmakokinetiske populationsanalyser.

Sammenlignet med normale raske kontrolpersoner steg sitagliptins plasma-AUC med henholdsvis ca. 1,2 gange og 1,6 gange hos patienter med let nyreinsufficiens (GFR ≥60 til <90 ml/min) og patienter med moderat nyreinsufficiens (GFR ≥45 til <60 ml/min). Dosisjustering er ikke nødvendig hos disse patienter, da stigninger i denne størrelsesorden ikke er klinisk relevante.

Sitagliptins plasma-AUC steg med ca. det dobbelte hos patienter med moderat nyreinsufficiens (GFR ≥30 til <45 ml/min) og med ca. det firdobbelte hos patienter med svær nyreinsufficiens (GFR <30 ml/min), inklusive patienter med ESRD i hæmodialyse. Sitagliptin elimineredes moderat ved hæmodialyse (13,5 % over en 3-4 timers hæmodialysesession med start 4 timer efter dosering). For at opnå den samme plasmakoncentration for sitagliptin som hos patienter med normal nyrefunktion bør patienter med GFR <45 ml/min have lavere doser (se pkt. 4.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering af Sitagliptin "Medical Valley" er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat leverinsufficiens (Child-Pugh score ≤9). Der er ingen klinisk erfaring for patienter med svær leverinsufficiens (Child- Pugh score >9), men da sitagliptin primært elimineres renalt, forventes svær leverinsufficiens ikke at påvirke sitagliptins farmakokinetik

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af alder. Alder havde ingen klinisk relevant indflydelse på sitagliptins farmakokinetik baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data. Ældre patienter (65-80 år) havde ca. 19 % højere sitagliptin-plasmakoncentrationer sammenlignet med yngre patienter.

*Pædiatrisk population*

Sitagliptins farmakokinetik (enkeltdosis på 50 mg, 100 mg eller 200 mg) blev undersøgt hos pædiatriske patienter (i alderen 10 til 17 år) med type 2-diabetes. I denne population var det dosisjusterede AUC for sitagliptin i plasma ca. 18 % lavere sammenlignet med voksne patienter med type 2-diabetes for en dosis på 100 mg. Dette anses ikke for at være en klinisk betydningsfuld forskel sammenlignet med voksne patienter baseret på det flade farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold mellem dosis på 50 mg og 100 mg. Der er ikke udført studier med sitagliptin hos pædiatriske patienter i alderen <10 år.

*Andre patientkarakteristika*

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af køn, race eller body mass index (BMI). Disse karakteristika havde ingen klinisk relevant virkning på sitagliptins farmakokinetik på basis af en sammensat analyse af fase I farmakokinetiske data og en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der blev observeret nyre- og levertoksicitet hos gnavere ved systemiske eksponeringsniveauer, der var 58 gange højere end eksponeringsniveauet for mennesker, mens *no-effect*-niveauet fandtes ved niveauet 19 gange højere end eksponeringsniveauet for mennesker. Abnormiteter af fortænderne observeredes hos rotter ved en eksponering, der var 67 gange højere end det kliniske eksponeringsniveau. *No-effect*-niveauet for dette fund var 58 gange højere på basis af 14-ugers- rotteundersøgelsen. Relevansen af dette fund for mennesker er ukendt. Hos hunde er der ved et eksponeringsniveau på over 23 gange den kliniske eksponering observeret forbigående behandlingsrelaterede fysiske tegn. Nogle af disse tyder på neural toksicitet: Vejrtrækning med åben mund, spytafsondring, hvid skummende opkastning, ataksi, skælven, nedsat aktivitet og/eller krum stilling. Histologisk blev der desuden observeret en meget let til let degeneration af skeletmuskulaturen ved doser svarende til en systemisk eksponering, der var ca. 23 gange højere end i mennesker. Tilsvarende forandringer var ikke til stede ved en eksponering, der var 6 gange højere end den kliniske eksponering.

Non-kliniske undersøgelser har ikke vist, at sitagliptin er genotoksisk. Sitagliptin var ikke karcinogent hos mus. Hos rotter var der en øget forekomst af hepatiske adenomer og carcinomer ved en systemisk eksponering, der var 58 gange højere end eksponeringen for mennesker. Eftersom hepatotoksicitet har vist sig at korrelere med induktion af hepatisk neoplasi hos rotter, var denne øgede forekomst af hepatiske tumorer sandsynligvis sekundær til kronisk hepatisk toksicitet ved denne høje dosis. På grund af den høje sikkerhedsmargin (19 gange på dette *no-effect* niveau), anses disse neoplastiske ændringer ikke relevante for situationen hos mennesker.

Der blev ikke observeret bivirkninger i fertiliteten hos han- og hunrotter, der blev behandlet med sitagliptin før og under parringsperioden.

Sitagliptin viste ingen bivirkninger i en præ- og postnatal udviklingsundersøgelse udført med rotter.

Reproduktive toksicitetsundersøgelser viste en let behandlingsrelateret øget forekomst af føtale ribbensdefekter (manglende, hypoplastiske og takkede ribben) hos rotteafkom ved en systemisk eksponering på mere end 29 gange eksponeringen for mennesker. Maternel toksicitet sås hos kaniner ved eksponeringsniveauer på mere end 29 gange eksponeringen hos mennesker. På grund af de høje sikkerhedsmargener tyder disse fund ikke på en relevant risiko for reproduktionen hos mennesker. Sitagliptin udskilles i betydelige mængder i modermælken hos diegivende rotter (mælk/plasma-ratio: 4:1).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Calciumhydrogenphosphat

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Natriumstearylfumarat

Magnesiumstearat

Filmovertræk

*25 mg*

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Triacetin

Rød jernoxid (E172)

*50 mg*

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol

Talcum

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

*100 mg*

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol

Talcum

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Opaque PVC/PVDC-aluminium blister

*Pakningsstørrelser*

25 mg: 10, 14, 28, 30, 56, 90, 98 og 100 filmovertrukne tabletter.

50 mg: 10, 14, 28, 30, 56, 90, 98 og 100 filmovertrukne tabletter.

100 mg: 10, 14, 28, 30, 56, 90, 98, 100, 105 og 120 filmovertrukne tabletter.

Hvid HDPE-beholder med silicagel-tørremiddelbeholder i polypropylen-skruehætte

*Pakningsstørrelser*

25 mg: 100 filmovertrukne tabletter.

50 mg: 100 filmovertrukne tabletter.

100 mg: 100 og 105 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

25 mg: 63709

50 mg: 63710

100 mg: 63711

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

30. august 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. juli 2023