PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tesavel 25 mg filmom obložene tablete
Tesavel 50 mg filmom obložene tablete
Tesavel 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tesavel 25 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 25 mg sitagliptina u obliku sitagliptinfosfat hidrata.

Tesavel 50 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 50 mg sitagliptina u obliku sitagliptinfosfat hidrata.

Tesavel 100 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 100 mg sitagliptina u obliku sitagliptinfosfat hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Tesavel 25 mg filmom obložene tablete
Okrugla, ružičasta, filmom obložena tableta s oznakom "221" na jednoj strani.

Tesavel 50 mg filmom obložene tablete
Okrugla, svijetlobež, filmom obložena tableta s oznakom "112" na jednoj strani.

Tesavel 100 mg filmom obložene tablete
Okrugla, bež, filmom obložena tableta s oznakom "277" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

U odraslih bolesnika s dijabetesom mellitus tipa 2, Tesavel je indiciran za poboljšanje regulacije glikemije:

kao monoterapija:

- u bolesnika neodgovarajuće kontroliranih samo dijetom i tjelovježbom i u kojih metformin nije prikladan za liječenje zbog kontraindikacija ili nepodnošljivosti.

kao dvojna peroralna terapija, u kombinaciji:

- s metforminom kada dijeta i tjelovježba uz samo metformin ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije.

- sa sulfonilurejom kada dijeta i tjelovježba uz najvišu podnošljivu dozu same sulfonilureje ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije, a metformin nije prikladan za liječenje zbog kontraindikacija ili nepodnošljivosti.

- s agonistom receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma,* PPARγ) (tj. tiazolidindionom), kada je primjena agonista PPARγ primjerena te kada dijeta i tjelovježba uz samo agonist PPARγ ne omogućavaju odgovarajuću regulaciju glikemije.

kao trojna peroralna terapija, u kombinaciji:

- sa sulfonilurejom i metforminom kada dijeta i tjelovježba uz dvojnu terapiju ovim lijekovima ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije.

- s agonistom PPARγ i metforminom kada je primjena agonista PPARγ primjerena te kada dijeta i tjelovježba uz dvojnu terapiju ovim lijekovima ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije.

Tesavel je također indiciran kao dodatak inzulinu (sa ili bez metformina) kada dijeta i tjelovježba uz stabilnu dozu inzulina ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje
Doza je 100 mg sitagliptina jedanput na dan. Kada se uzima u kombinaciji s metforminom i/ili agonistom PPARγ, mora se zadržati ista doza metformina i/ili agonista PPARγ, uz istodobnu primjenu lijeka Tesavel.

Kada se Tesavel uzima u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, može se razmotriti niža doza sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Propusti li bolesnik dozu lijeka Tesavel, treba je uzeti čim se sjeti. Ne smije se uzeti dvostruka doza istoga dana.

Posebne populacije
Oštećenje funkcije bubrega
Kada se razmatra primjena sitagliptina u kombinaciji s drugim lijekom protiv dijabetesa, mora se provjeriti koji su uvjeti primjene u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije [GFR] ≥ 60 do < 90 ml/min) nije potrebna prilagodba doze.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 45 do < 60 ml/min) nije potrebna prilagodba doze.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 30 do < 45 ml/min) doza lijeka Tesavel je 50 mg jedanput na dan.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 15 do < 30 ml/min) ili onih u završnoj fazi bubrežne bolesti, (engl. *end stage renal disease*, ESRD) (GFR < 15 ml/min), uključujući i one kojima je potrebna hemodijaliza ili peritonealna dijaliza, doza lijeka Tesavel je 25 mg jedanput na dan. Lijek se može primijeniti neovisno o vremenu dijalize.

S obzirom da se doza prilagođava temeljem bubrežne funkcije, preporučuje se procijeniti bubrežnu funkciju prije uvođenja lijeka Tesavel te periodično nakon toga.

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Tesavel nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, te je potreban oprez (vidjeti dio 5.2).

Međutim, kako se sitagliptin izlučuje prvenstveno bubrezima, ne očekuje se da će teško oštećenje jetre utjecati na farmakokinetiku sitagliptina.

Starije osobe
Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na dob.

Pedijatrijska populacija
Sitagliptin se zbog nedostatne djelotvornosti ne smije primjenjivati u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2. Sitagliptin se nije ispitivao u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina.

Način primjene
Tesavel se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito
Tesavel se ne smije primjenjivati u bolesnika s dijabetesom tipa 1 ili za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Akutni pankreatitis
Primjena inhibitora DPP-4 povezuje se s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba informirati o karakterističnom simptomu akutnog pankreatitisa: perzistentnoj jakoj boli u abdomenu. Nakon obustave sitagliptina opaženo je povlačenje pankreatitisa (sa ili bez potpornog liječenja), no prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragijskog pankreatitisa i/ili smrti. Posumnja li se na pankreatitis, mora se prekinuti primjena lijeka Tesavel i drugih lijekova za koje se sumnja da bi ga mogli izazvati; potvrdi li se akutni pankreatitis, liječenje lijekom Tesavel ne smije se ponovno započeti. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Hipoglikemija pri uzimanju u kombinaciji s drugim antihiperglikemijskim lijekovima
U kliničkim ispitivanjima lijeka Tesavel kao monoterapije ili kao dio kombinirane terapije s lijekovima za koje nije poznato da uzrokuju hipoglikemiju (tj. metforminom i/ili agonistom PPARγ), stope prijavljenih hipoglikemija u bolesnika koji su uzimali sitagliptin bile su podjednake onoj u bolesnika koji su uzimali placebo. Hipoglikemija je primjećena kad se sitagliptin uzimao u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejom. Stoga se mogu razmotriti niže doze sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Sitagliptin se izlučuje bubrezima. Kako bi se postigle koncentracije sitagliptina u plazmi slične onima u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, preporučuju se niže doze u bolesnika s GFR-om < 45 ml/min, kao i u bolesnika u završnoj fazi bubrežne bolesti kojima je potrebna hemodijaliza ili peritonealna dijaliza (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Kada se razmatra primjena sitagliptina u kombinaciji s drugim lijekom protiv dijabetesa, mora se provjeriti koji su uvjeti primjene tog lijeka u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Reakcije preosjetljivosti
Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti u bolesnika liječenih sitagliptinom. Te reakcije uključuju anafilaksiju, angioedem i eksfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom. Ove su reakcije nastupile unutar prva 3 mjeseca nakon početka liječenja, a u nekim slučajevima prijavljene su već nakon prve doze. Pri sumnji na reakciju preosjetljivosti mora

se prekinuti uzimanje lijeka Tesavel. Treba procijeniti druge moguće uzroke te započeti liječenje dijabetesa drugim lijekovima.

Bulozni pemfigoid
Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je bulozni pemfigoid u bolesnika koji uzimaju inhibitore DPP-4, uključujući sitagliptin. Pri sumnji na bulozni pemfigoid treba prekinuti liječenje lijekom Tesavel.

Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na sitagliptin
Klinički podaci, opisani u nastavku, ukazuju na nizak rizik od klinički značajnih interakcija pri istodobnoj primjeni s drugim lijekovima.

Istraživanja *in vitro* ukazuju na to da je za ograničeni metabolizam sitagliptina primarno odgovoran CYP3A4, a pridonosi mu i CYP2C8. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega metabolizam, uključujući onaj putem CYP3A4, igra tek manju ulogu u klirensu sitagliptina. Metabolizam može igrati značajniju ulogu u eliminaciji sitagliptina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnoj fazi bubrežne bolesti. Iz tog razloga je moguće da potentni inhibitori CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromicin) mogu promijeniti farmakokinetiku sitagliptina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnom fazom bubrežne bolesti. Učinci potentnih inhibitora CYP3A4 u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nisu procijenjeni u kliničkom ispitivanju.

Istraživanja transporta *in vitro* pokazala su da je sitagliptin supstrat p-glikoproteina i organskog anionskog transportera-3 (OAT3). Probenecid je inhibirao transport sitagliptina posredovan OAT3 *in vitro*, premda se rizik od klinički značajnih interakcija smatra niskim. Nije ispitivana istodobna primjena s inhibitorima OAT3 *in vivo*.

Metformin: U bolesnika s dijabetesom tipa 2 istodobna primjena višekratnih doza metformina od 1000 mg dvaput na dan i sitagliptina u dozi od 50 mg dvaput na dan nije značajnije promijenila farmakokinetiku sitagliptina.

Ciklosporin: Provedeno je ispitivanje procjene učinka ciklosporina, potentnog inhibitora p-glikoproteina, na farmakokinetiku sitagliptina. Istodobnom primjenom jednokratne oralne doze sitagliptina od 100 mg i jednokratne oralne doze ciklosporina od 600 mg, AUC sitagliptina povećao se za približno 29%, a C_{max} za približno 68%. Ove promjene u farmakokinetici sitagliptina nisu se smatrale klinički značajnima. Bubrežni klirens sitagliptina nije bio značajno promijenjen. Stoga se ne očekuju značajne interakcije s drugim inhibitorima p-glikoproteina.

Učinci sitagliptina na druge lijekove
Digoksin: Sitagliptin je imao malen učinak na koncentracije digoksina u plazmi. Nakon istodobne primjene digoksina u dozi od 0,25 mg sa sitagliptinom u dozi od 100 mg na dan, tijekom 10 dana, AUC digoksina u plazmi porastao je za prosječno 11%, a Cmax u plazmi za prosječno 18%. Ne preporučuje se prilagodba doze digoksina. Ipak, bolesnici s rizikom od toksičnosti digoksina moraju se pratiti kada se sitagliptin i digoksin primjenjuju istodobno.

Podaci iz *in vitro* istraživanja ukazuju na to da sitagliptin ne inhibira niti inducira izoenzime CYP450. U kliničkim ispitivanjima sitagliptin nije značajno promijenio farmakokinetiku metformina, gliburida, simvastatina, roziglitazona, varfarina ili oralnih kontraceptiva, pružajući *in vivo* dokaz o niskoj sklonosti za uzrokovanje interakcija sa supstratima CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i organskog kationskog transportera (OCT). Sitagliptin može biti blagi inhibitor p-glikoproteina in vivo.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema odgovarajućih podataka o primjeni sitagliptina u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Zbog nedostatka podataka o primjeni u ljudi, Tesavel se ne smije uzimati tijekom trudnoće.

Dojenje
Nije poznato izlučuje li se sitagliptin u majčino mlijeko. Istraživanja na životinjama pokazala su da se sitagliptin izlučuje u mlijeko životinja. Tesavel se ne smije uzimati tijekom dojenja.

Plodnost
Podaci iz istraživanja na životinjama ne pokazuju da liječenje sitagliptinom ima učinak na plodnost mužjaka ni ženki. Nema podataka u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tesavel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, kod upravljanja vozilima ili rada sa strojevima treba uzeti u obzir da su pri primjeni ovoga lijeka prijavljene omaglica i somnolencija.

Bolesnike se također mora upozoriti na rizik od hipoglikemije kad se Tesavel uzima u kombinaciji sa sulfonilurejom ili s inzulinom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Prijavljene su ozbiljne nuspojave uključujući pankreatitis i reakcije preosjetljivosti. Hipoglikemija je prijavljena kod primjene u kombinaciji sa sulfonilurejom (4,7%-13,8%) i inzulinom (9,6%) (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava
Nuspojave navedene ispod (Tablica 1) su razvrstane po klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Učestalost nuspojava utvrđenih iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja sitagliptina kao monoterapije i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojava	Učestalost nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
trombocitopenija	rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	
reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke odgovore[*,†]	nepoznata učestalost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
hipoglikemija[†]	često
Poremećaji živčanog sustava	
glavobolja	često
omaglica	manje često

Nuspojava	Učestalost nuspojave
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
intersticijska bolest pluća*	nepoznata učestalost
Poremećaji probavnog sustava	
konstipacija	manje često
povraćanje*	nepoznata učestalost
akutni pankreatitis*,†,‡	nepoznata učestalost
hemoragijski i nekrotizirajući pankreatitis sa ili bez smrtnog ishoda*,†	nepoznata učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
pruritus*	manje često
angioedem*,†	nepoznata učestalost
osip*,†	nepoznata učestalost
urtikarija*,†	nepoznata učestalost
kožni vaskulitis*,†	nepoznata učestalost
eksfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom*,†	nepoznata učestalost
bulozni pemfigoid*	nepoznata učestalost
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
artralgija*	nepoznata učestalost
mialgija*	nepoznata učestalost
bol u leđima*	nepoznata učestalost
artropatija*	nepoznata učestalost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
oštećenje funkcije bubrega*	nepoznata učestalost
akutno zatajenje bubrega*	nepoznata učestalost

*Nuspojave su otkrivene praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet.
† Vidjeti dio 4.4.
‡ Vidjeti odlomak *"Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti TECOS"* u nastavku.

Opis odabranih nuspojava
Kao dodatak gore opisanim nuspojavama povezanim s uzimanjem lijeka, nuspojave prijavljene bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost s liječenjem i koje se javljaju u barem 5% bolesnika i češće u bolesnika liječenim sa sitagliptinom uključivale su infekciju gornjeg respiratornog trakta i nazofaringitis. Dodatne nuspojave prijavljene bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost s liječenjem koje su se pojavile češće u bolesnika liječenih sitagliptinom (nisu dostigle razinu od 5%, ali su se pojavljivale s incidencijom > 0,5% višom sa sitagliptinom od one koju je imala kontrolna skupina) uključivale su osteoartritis i bol u ekstremitetima.

Neke nuspojave su primijećene češće u ispitivanjima kombinirane primjene sitagliptina s drugim lijekovima za liječenje dijabetesa nego u ispitivanjima monoterapije sitagliptinom. To je uključivalo hipoglikemiju (učestalost vrlo česta s kombinacijom sulfonilureje i metformina), influencu (česta s inzulinom (sa ili bez metformina)), mučnina i povraćanje (česta s metforminom), flatulencija (česta s metforminom ili pioglitazonom), konstipacija (česta s kombinacijom sulfonilereje i metformina), periferni edem (česta s pioglitazonom ili kombinacijom pioglitazona i metformina), somnolencija i dijareja (manje česta s metforminom) i suha usta (manje česta s inzulinom (sa ili bez metformina)).

Pedijatrijska populacija
U kliničkim ispitivanjima sitagliptina u pedijatrijskih bolesnika s dijabetesom mellitus tipa 2 u dobi od 10 do 17 godina profil nuspojava bio je usporediv s onim opaženim u odraslih.

Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti TECOS
Ispitivanje procjene kardiovaskularnog ishoda kod primjene sitagliptina (engl. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) uključivalo je 7332 bolesnika liječena sitagliptinom u dozi od 100 mg na dan (ili 50 mg na dan ako je početni eGFR bio ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m^2) i 7339 bolesnika koji su primali placebo u populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje. Obje su terapije bile dodatak standardnom liječenju usmjerenom na regionalne standardne vrijednosti HbA_{1c} i faktore kardiovaskularnog (KV) rizika. Ukupna incidencija ozbiljnih nuspojava u bolesnika liječenih sitagliptinom bila je slična onoj u bolesnika koji su primali placebo.

U populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje, incidencija teške hipoglikemije među bolesnicima koji su na početku ispitivanja primjenjivali inzulin i/ili sulfonilureju iznosila je 2,7% u bolesnika liječenih sitagliptinom te 2,5% u onih koji su primali placebo; incidencija teške hipoglikemije među bolesnicima koji nisu primjenjivali inzulin i/ili sulfonilureju na početku ispitivanja iznosila je 1,0% u bolesnika liječenih sitagliptinom te 0,7% u onih koji su primali placebo. Incidencija neovisno potvrđenih događaja pankreatitisa iznosila je 0,3% u bolesnika liječenih sitagliptinom i 0,2% u onih koji su primali placebo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima zdravim ispitanicima davane su jednokratne doze do najviše 800 mg sitagliptina. U jednom ispitivanju pri dozi od 800 mg sitagliptina opaženo je minimalno produljenje QTc-intervala koje se ne smatra klinički značajnim. Nema iskustva s dozama većim od 800 mg u kliničkim ispitivanjima. U ispitivanjima višekratnih doza faze I nisu zamijećene o dozi ovisne klinički značajne nuspojave sitagliptina s dozama do najviše 600 mg na dan tijekom perioda do 10 dana, odnosno u dozi od 400 mg na dan tijekom perioda do 28 dana.

U slučaju predoziranja treba primijeniti uobičajene potporne mjere, npr. ukloniti neapsorbirani materijal iz gastrointestinalnog trakta, uvesti kliničko praćenje (uključujući i EKG) i po potrebi započeti potpornu terapiju.

Sitagliptin se manjim dijelom može ukloniti dijalizom. U kliničkim je ispitivanjima hemodijalizom u trajanju od 3-4 sata uklonjeno približno 13,5% doze lijeka. Ako je to klinički opravdano, može se razmotriti produljenje hemodijalize. Nije poznato može li se sitagliptin ukloniti peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, inhibitori dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4), ATK oznaka: A10BH01.

Mehanizam djelovanja
Tesavel pripada skupini oralnih antihiperglikemijskih lijekova koji se zovu inhibitori dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4). Poboljšana regulacija glikemije opažena s ovim lijekom vjerojatno je posredovana povišenjem razina aktivnih inkretinskih hormona. Inkretinski hormoni, uključujući peptid-1 nalik glukagonu (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) te inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozi (engl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, GIP), tijekom dana se izlučuju u crijevima, a njihove razine rastu nakon obroka. Inkretini su dio endogenog sustava koji sudjeluje u fiziološkoj regulaciji homeostaze glukoze. Kad je koncentracija glukoze u krvi normalna ili povišena,

GLP-1 i GIP povećavaju sintezu inzulina i njegovo otpuštanje iz beta stanica gušterače putem unutarstaničnih signalnih puteva koji uključuju ciklički AMP. U životinjskim modelima dijabetesa tipa 2 dokazano je da liječenje s GLP-1 ili inhibitorima DPP-4 poboljšava odgovor beta stanica na glukozu te stimulira biosintezu i otpuštanje inzulina. S višim razinama inzulina poboljšava se unos glukoze u tkiva. Uz to, GLP-1 snižava lučenje glukagona iz alfa stanica gušterače. Zbog snižene koncentracije glukagona, uz istodobno povišene razine inzulina, smanjuje se proizvodnja glukoze u jetri, što dovodi do sniženja razina glukoze u krvi. Učinci GLP-1 i GIP-a su ovisni o glukozi, tako da se pri niskim koncentracijama glukoze u krvi ne opaža stimulacija otpuštanja inzulina niti supresija lučenja glukagona putem GLP-1. I za GLP-1 i za GIP vrijedi da stimuliraju otpuštanje inzulina čim se razina glukoze u krvi povisi iznad normalnih koncentracija. Nadalje, GLP-1 ne ometa normalan odgovor glukagona na hipoglikemiju. Aktivnost GLP-1 i GIP-a ograničava enzim DPP-4 koji brzo hidrolizira inkretinske hormone u neaktivne oblike. Sitagliptin sprečava hidrolizu inkretinskih hormona putem DPP-4, čime povećava koncentraciju aktivnih oblika GLP-1 i GIP-a u plazmi. Podizanjem aktivnih inkretinskih razina, sitagliptin povećava otpuštanje inzulina i snižava razine glukagona ovisno o razini glukoze. U bolesnika s dijabetesom tipa 2 s hiperglikemijom, ove promjene u razinama inzulina i glukagona dovode do sniženja hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) te nižih koncentracija glukoze u krvi natašte i poslije obroka. Mehanizam djelovanja sitagliptina ovisan je o glukozi i razlikuje se od mehanizma djelovanja sulfonilureja, koje pojačavaju lučenje inzulina čak i kada su razine glukoze u krvi niske i mogu dovesti do hipoglikemije u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i u normalnih ispitanika. Sitagliptin je potentan i visoko selektivan inhibitor enzima DPP-4 te pri terapijskim koncentracijama ne inhibira njemu vrlo srodne enzime DPP-8 ili DPP-9.

U dvodnevnom ispitivanju u zdravih ispitanika, sitagliptin primijenjen samostalno povisio je koncentracije aktivnog GLP-1, dok je metformin primijenjen samostalno povisio koncentracije aktivnog i ukupnog GLP-1 do sličnih vrijednosti. Istodobna primjena sitagliptina i metformina imala je dodani učinak na koncentracije aktivnog GLP-1. Sitagliptin je, ali ne i metformin, povisio koncentracije aktivnog GIP-a.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ukupno gledajući, sitagliptin je poboljšao regulaciju glikemije u odraslih bolesnika s dijabetesom tipa 2 kada se uzimao kao monoterapija ili u kombiniranom liječenju (vidjeti Tablicu 2).

Provedena su dva ispitivanja kako bi se utvrdila djelotvornost i sigurnost monoterapije sitagliptinom. Liječenje sitagliptinom u dozi od 100 mg jedanput na dan kao monoterapija dovelo je do značajnih poboljšanja razina $HbA_{1c,}$ glukoze u plazmi natašte i 2 sata nakon obroka u odnosu na placebo u dva ispitivanja, od kojih je jedno trajalo 18 tjedana, a drugo 24 tjedna. Opaženo je poboljšanje zamjenskih markera funkcije beta stanica, uključujući procjenu modela homeostaze beta (engl. *Homeostasis Model Assessment-β,* HOMA-β), omjer proinzulina i inzulina te mjere odgovora beta stanica na temelju testa podnošljivosti često uzorkovanih obroka. Incidencija hipoglikemije opažena u bolesnika liječenih sitagliptinom bila je slična onoj u skupini koja je primala placebo. Ni u jednom ispitivanju nije došlo do povećanja tjelesne težine u odnosu na početnu u bolesnika na terapiji sitagliptinom, dok je u ispitanika koji su primali placebo došlo do malog smanjenja tjelesne težine.

Sitagliptin u dozi od 100 mg jedanput na dan doveo je do značajnih poboljšanja glikemijskih parametara u odnosu na placebo u dva 24-tjedna ispitivanja sitagliptina kao dodane terapije, jednom u kombinaciji s metforminom i jednom u kombinaciji s pioglitazonom. Promjena tjelesne težine od početne vrijednosti bila je slična u bolesnika liječenih sitagliptinom u odnosu na one koji su primali placebo. U ovim je ispitivanjima incidencija prijavljene hipoglikemije bila slična u bolesnika liječenih sitagliptinom u odnosu na one koji su primali placebo.

U 24-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju cilj je bio ocijeniti djelotvornost i sigurnost sitagliptina (100 mg jedanput na dan) dodanog glimepiridu ili glimepiridu u kombinaciji s metforminom. Dodavanje sitagliptina glimepiridu ili kombinaciji glimepirida s metforminom značajno je poboljšalo glikemijske parametre. U bolesnika liječenih sitagliptinom došlo je do blagog povećanja tjelesne težine u odnosu na bolesnike koji su primali placebo.

U 26-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju cilj je bio ocijeniti djelotvornost i sigurnost sitagliptina (100 mg jedanput na dan) kao dodatka kombinaciji pioglitazona i metformina. Dodavanje sitagliptina pioglitazonu i metforminu značajno je poboljšalo glikemijske parametre. Promjena tjelesne težine u odnosu na početnu bila je slična u bolesnika liječenih sitagliptinom i onih koji su primali placebo. Incidencija hipoglikemije također je bila slična u bolesnika liječenih sitagliptinom i onih koji su primali placebo.

U 24-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju cilj je bio ocijeniti djelotvornost i sigurnost sitagliptina (100 mg jedanput na dan) kao dodatka inzulinu (u stabilnoj dozi tijekom najmanje 10 tjedana), s ili bez metformina (najmanje 1500 mg). U bolesnika koji su uzimali predmiješani inzulin srednja vrijednost dnevne doze bila je 70,9 U/dan. U bolesnika koji su primali nemiješani inzulin (srednjedugog/dugog djelovanja) srednja vrijednost dnevne doze bila je 44,3 U/dan. Dodavanje sitagliptina inzulinu značajno je poboljšalo glikemijske parametre. Niti u jednoj skupini nije bilo značajnije promjene tjelesne težine u odnosu na početnu.

U 24-tjednom placebom kontroliranom faktorijalnom ispitivanju početne terapije, sitagliptin u dozi od 50 mg dvaput na dan u kombinaciji s metforminom (500 mg ili 1000 mg dvaput na dan) doveo je do značajnih poboljšanja glikemijskih parametara u odnosu na monoterapiju svakim od tih lijekova. Smanjenje tjelesne težine u skupini koja je uzimala kombinaciju sitagliptina i metformina bilo je slično onomu opaženom u skupini koja je uzimala samo metformin ili placebo; u bolesnika koji su uzimali samo sitagliptin nije bilo promjene u odnosu na početne vrijednosti. Incidencija hipoglikemije bila je slična u svim liječenim skupinama.

Tablica 2. Rezultati HbA_{1c} u placebom kontroliranim ispitivanjima monoterapije i kombinirane terapije*

Ispitivanje	Srednja vrijednost početnog HbA_{1c} (%)	Srednja vrijednost promjene u odnosu na početni HbA_{1c} (%)†	Srednja vrijednost promjene HbA_{1c} (%)† nakon korekcije u odnosu na placebo (95% CI)
Ispitivanja monoterapije			
sitagliptin 100 mg jedanput na dan§ (n=193)	8,0	-0,5	-0,6‡ (-0,8; -0,4)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan‖ (n=229)	8,0	-0,6	-0,8‡ (-1,0; -0,6)
Ispitivanja kombinirane terapije			
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dosadašnjoj terapiji metforminom‖ (n=453)	8,0	-0,7	-0,7‡ (-0,8; -0,5)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dosadašnjoj terapiji pioglitazonom‖ (n=163)	8,1	-0,9	-0,7‡ (-0,9; -0,5)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dosadašnjoj terapiji glimepiridom‖ (n=102)	8,4	-0,3	-0,6‡ (-0,8; -0,3)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dosadašnjoj terapiji glimepiridom+ metforminom‖ (n=115)	8,3	-0,6	-0,9‡ (-1,1; -0,7)

Ispitivanje	Srednja vrijednost početnog HbA_{1c} (%)	Srednja vrijednost promjene u odnosu na početni HbA_{1c} (%)†	Srednja vrijednost promjene HbA_{1c} (%)† nakon korekcije u odnosu na placebo (95% CI)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dosadašnjoj terapiji pioglitazonom + metforminom# (n=152)	8,8	-1,2	-0,7‡ (-1,0; -0,5)
početna terapija (dvaput na dan)‖: sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (n=183)	8,8	-1,4	-1,6‡ (-1,8; -1,3)
početna terapija (dvaput na dan)‖: sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (n=178)	8,8	-1,9	-2,1‡ (-2,3; -1,8)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dosadašnjoj terapiji inzulinom (+/- metformin)‖ (n=305)	8,7	-0,6¶	-0,6‡,¶ (-0,7, -0,4)

***** Populacija svih liječenih bolesnika (analiza po planiranom planu ispitivanja, engl. *intention-to-treat analysis*).
† Srednje vrijednosti najmanjih kvadratnih pogrešaka prilagođenih prema dosadašnjoj antihiperglikemijskoj terapiji i vrijednosti na početku liječenja.
‡ $p < 0,001$ u odnosu na placebo ili placebo + kombinaciju lijekova.
§ HbA_{1c} (%) u 18. tjednu.
‖ HbA_{1c} (%) u 24. tjednu.
HbA_{1c} (%) u 26. tjednu.
¶ Srednje vrijednosti najmanjih kvadratnih pogrešaka prilagođenih s obzirom na primjenu metformina pri 1. posjeti (da/ne), primjenu inzulina pri 1. posjeti (predmiješani naspram nemiješanog [srednjedugog ili dugog djelovanja]) i vrijednost na početku liječenja. Interakcije istodobnog liječenja (metforminom i inzulinom) nisu bile značajne ($p > 0,10$).

U aktivno (metforminom) kontroliranom ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna ispitivana je djelotvornost i sigurnost sitagliptina u dozi od 100 mg jedanput na dan (n=528) u odnosu na metformin (n=522) u bolesnika u kojih glikemija nije odgovarajuće kontrolirana samo dijetom i tjelovježbom, a koji nisu na antihiperglikemijskoj terapiji (bez terapije najmanje 4 mjeseca). Srednja vrijednost doze metformina bila je približno 1900 mg na dan. Sniženje HbA_{1c} u odnosu na srednje početne vrijednosti od 7,2% iznosilo je -0,43% za sitagliptin i -0,57% za metformin (analiza po realiziranom planu ispitivanja, engl. *per protocol analysis*). Ukupna incidencija gastrointestinalnih nuspojava za koje se smatralo da su povezane s lijekom bila je 2,7% u bolesnika liječenih sitagliptinom u odnosu na 12,6% u bolesnika liječenih metforminom. Incidencija hipoglikemije nije se značajno razlikovala između liječenih skupina (sitagliptin 1,3%, metformin 1,9%). Tjelesna težina se u obje skupine smanjila u odnosu na početne vrijednosti (sitagliptin -0,6 kg, metformin -1,9 kg).

U ispitivanju u kojemu se uspoređivala djelotvornost i sigurnost dodanog liječenja sitagliptinom u dozi od 100 mg jedanput na dan u odnosu na glipizid (sulfonilureja) u bolesnika u kojih glikemija nije odgovarajuće kontrolirana monoterapijom metforminom, sitagliptin i glipizid bili su slično djelotvorni u snižavanju HbA_{1c}. Srednja vrijednost doze glipizida u usporednoj skupini bila je 10 mg na dan, a približno 40% bolesnika trebalo je dozu od ≤ 5 mg/dan glipizida tijekom cijelog ispitivanja. Međutim, zbog manjka djelotvornosti liječenje je prekinulo više bolesnika u skupini na sitagliptinu nego u onoj na glipizidu. Bolesnici liječeni sitagliptinom imali su značajno smanjenje srednje vrijednosti tjelesne težine (-1,5 kg) u odnosu na početne vrijednosti, dok je u bolesnika koji su liječeni glipizidom zabilježeno značajno povećanje srednje vrijednosti tjelesne težine (+1,1 kg). U ovom se ispitivanju omjer proinzulina i inzulina, pokazatelj učinkovitosti sinteze i otpuštanja inzulina, poboljšao kod liječenja sitagliptinom, a pogoršao kod liječenja glipizidom. Incidencija hipoglikemije u skupini na sitagliptinu (4,9%) bila je značajno niža od one u skupini na glipizidu (32,0%).

U placebom kontroliranom ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna i uključivalo 660 bolesnika ispitivane su djelotvornost sitagliptina u uštedi inzulina i sigurnost primjene sitagliptina (100 mg jedanput na

dan) dodanog glargin inzulinu s metforminom (najmanje 1500 mg) ili bez njega tijekom intenziviranja inzulinske terapije. Početna vrijednost HbA_{1c} bila je 8,74%, a početna doza inzulina 37 IU/dan. Bolesnici su dobili upute da titriraju dozu glargin inzulina sukladno vrijednostima glukoze u krvi iz jagodice prsta natašte. U 24. tjednu porast dnevne doze inzulina iznosio je 19 IU/dan u bolesnika liječenih sitagliptinom, a 24 IU na dan u bolesnika koji su primali placebo. Sniženje vrijednosti HbA_{1c} u bolesnika liječenih sitagliptinom i inzulinom (s metforminom ili bez njega) iznosilo je -1,31% u usporedbi s -0,87% u bolesnika koji su liječeni placebom i inzulinom (s metforminom ili bez njega), što predstavlja razliku od -0,45% [95 % CI: -0,60; -0,29]. Incidencija hipoglikemije bila je 25,2% u bolesnika liječenih sitagliptinom i inzulinom (s metforminom ili bez njega), a 36,8% u bolesnika koji su liječeni placebom i inzulinom (s metforminom ili bez njega). Ta je razlika nastala uglavnom zbog većeg postotka bolesnika u skupini koja je primala placebo koji su imali 3 ili više epizoda hipoglikemije (9,4 naspram 19,1%). Nije bilo razlike u incidenciji teške hipoglikemije.

Jedno ispitivanje u kojemu se uspoređivao sitagliptin u dozi od 25 ili 50 mg jedanput na dan s glipizidom u dozi od 2,5 do 20 mg/dan provedeno je u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega. U to su ispitivanje uključena 423 bolesnika s kroničnim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min). Nakon 54 tjedna liječenja prosječno sniženje HbA_{1c} u odnosu na početne vrijednosti iznosilo je -0,76% uz sitagliptin te -0,64% uz glipizid (analiza po realiziranom planu ispitivanja). U ovom je ispitivanju profil djelotvornosti i sigurnosti sitagliptina u dozi od 25 ili 50 mg jedanput na dan općenito bio sličan onomu opaženom u drugim ispitivanjima monoterapije u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Incidencija hipoglikemije u skupini na sitagliptinu (6,2%) bila je značajno niža nego u skupini na glipizidu (17,0%). Postojala je i značajna razlika između skupina što se tiče promjene početne tjelesne težine (sitagliptin -0,6 kg, glipizid +1,2 kg).

Drugo ispitivanje u kojemu se uspoređivao sitagliptin u dozi od 25 mg jedanput na dan s glipizidom u dozi od 2,5 do 20 mg/dan provedeno je u 129 bolesnika u završnoj fazi bubrežne bolesti koji su bili na dijalizi. Nakon 54 tjedna srednja vrijednost sniženja HbA_{1c} u odnosu na početne vrijednosti bila je -0,72% uz sitagliptin te -0,87% uz glipizid. U ovom je ispitivanju profil djelotvornosti i sigurnosti sitagliptina u dozi od 25 mg jedanput na dan općenito bio sličan onomu opaženom u drugim ispitivanjima monoterapije u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Incidencija hipoglikemije nije se značajno razlikovala između liječenih skupina (sitagliptin 6,3%, glipizid 10,8%).

U drugom ispitivanju u koje je uključen 91 bolesnik s dijabetesom tipa 2 i kroničnim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min), sigurnost i podnošljivost liječenja sitagliptinom u dozi od 25 ili 50 mg jedanput na dan općenito su bile slične placebu. Osim toga, nakon 12 tjedana je srednja vrijednost sniženja HbA_{1c} (sitagliptin -0,59%, placebo -0,18%) i glukoze u krvi natašte (sitagliptin -25,5 mg/dl, placebo -3,0 mg/dl) općenito bila slična onoj opaženoj u ostalim ispitivanjima monoterapije u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.2).

Ispitivanje TECOS bilo je randomizirano ispitivanje provedeno u 14 671 bolesnika, koji pripadaju populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje, s vrijednostima HbA_{1c} od ≥ 6,5 do 8,0% i potvrđenom KV bolesti te su primali sitagliptin (7332) u dozi od 100 mg na dan (ili 50 mg na dan ako je početni eGFR bio ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m^2) ili placebo (7339) kao dodatak standardnom liječenju usmjerenom na regionalne standardne vrijednosti HbA_{1c} i faktore KV rizika. U ispitivanje se nisu smjeli uključiti bolesnici kojima je eGFR bio < 30 ml/min/1,73 m^2. Ispitivana populacija uključivala je 2004 bolesnika u dobi od ≥ 75 godina te 3324 bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2).

Tijekom ispitivanja, ukupna procijenjena srednja vrijednost (SD) razlike u vrijednosti HbA_{1c} između skupine liječene sitagliptinom i one koja je primala placebo iznosila je 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); p < 0,001.

Primarna kardiovaskularna mjera ishoda bila je sastavljena od prvog nastupa smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda, ili hospitalizacije zbog nestabilne angine. Sekundarne kardiovaskularne mjere ishoda uključivale su prvi nastup smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda

ili nastup moždanog udara bez smrtnog ishoda; prva pojava pojedinih elemenata primarne mjere ishoda; smrt zbog bilo kojeg uzroka; te hospitalizaciju zbog kongestivnog zatajenja srca.

Nakon medijana praćenja od 3 godine, sitagliptin kao dodatak standardnom liječenju nije povećao rizik od značajnih štetnih kardiovaskularnih događaja niti rizik od hospitalizacije zbog zatajenja srca u bolesnika s dijabetesom tipa 2 u usporedbi sa standardnim liječenjem bez sitagliptina (Tablica 3).

Tablica 3. Stope objedinjenih kardiovaskularnih ishoda i ključnih sekundarnih ishoda

	sitagliptin 100 mg		**Placebo**			
	N (%)	**Stopa incidencije na 100 bolesnik-godina***	**N (%)**	**Stopa incidencije na 100 bolesnik-godina***	**Omjer hazarda (95% CI)**	**p-vrijednost.†**
Analiza u populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje						
Broj bolesnika	**7332**		**7339**			
Primarna objedinjena mjera ishoda (smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda ili hospitalizacija zbog nestabilne angine)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Sekundarna objedinjena mjera ishoda (smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar bez smrtnog ishoda)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 – 1,10)	<0,001
Sekundarni ishod						
Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 – 1,19)	0,711
Svi slučajevi infarkta miokarda (sa smrtnim ishodom i bez njega)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 – 1,11)	0,487
Svi slučajevi moždanog udara (sa smrtnim ishodom i bez njega)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 – 1,19)	0,760
Hospitalizacija zbog nestabilne angine	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 – 1,16)	0,419
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 – 1,14)	0,875
Hospitalizacija zbog zatajenja srca‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 – 1,20)	0,983

***** Stopa incidencije na 100 bolesnik-godina izračunava se kao 100 × (ukupan broj bolesnika koji imaju ≥ 1 događaja tijekom primjenjivog razdoblja izloženosti po ukupnom broju bolesnik-godina praćenja).

† Na temelju Coxova modela stratificiranog prema regijama. Za objedinjene mjere ishoda, p-vrijednosti odgovaraju ispitivanju inferiornosti kojim se želi dokazati da je omjer hazarda manji od 1,3. Za sve ostale mjere ishoda, p-vrijednosti odgovaraju ispitivanju razlika u omjerima hazarda.

‡ Analiza hospitalizacije zbog zatajenja srca prilagođena je za zatajenje srca u anamnezi na početku ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je 54-tjedno, dvostruko slijepo ispitivanje kako bi se ocijenile djelotvornost i sigurnost sitagliptina u dozi od 100 mg jedanput na dan u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 do 17 godina) s dijabetesom tipa 2 koji najmanje 12 tjedana nisu primali antihiperglikemijsku terapiju (uz HbA_{1c} od 6,5% do 10%) ili koji su najmanje 12 tjedana primali stabilnu dozu inzulina (uz HbA_{1c} od 7%

do 10%). Bolesnici su bili randomizirani za primanje sitagliptina u dozi od 100 mg jedanput na dan ili placeba tijekom 20 tjedana.

Srednja vrijednost HbA_{1c} na početku ispitivanja iznosila je 7,5%. Liječenje sitagliptinom u dozi od 100 mg nije dovelo do značajnog poboljšanja vrijednosti HbA_{1c} u 20. tjednu. Sniženje vrijednosti HbA_{1c} u bolesnika liječenih sitagliptinom (N=95) iznosilo je 0,0%, dok je u onih koji su primali placebo (N=95) iznosilo 0,2%, što čini razliku od -0,2% (95% CI: -0,7; 0,3). Vidjeti dio 4.2.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Nakon peroralne primjene doze od 100 mg u zdravih ispitanika sitagliptin se brzo apsorbira, a vršne koncentracije u plazmi (medijan t_{max}) nastupaju 1 do 4 sata nakon primjene doze; srednja vrijednost AUC sitagliptina u plazmi bila je 8,52 μM•h, a C_{max} 950 nM. Apsolutna bioraspoloživost sitagliptina je približno 87%. Budući da istodobno uzimanje sitagliptina s punomasnim obrokom nema učinka na farmakokinetiku, Tesavel se može uzimati s hranom ili bez nje.

AUC sitagliptina u plazmi povećava se proporcionalno dozi. Proporcionalnost dozi nije utvrđena za C_{max} i C_{24h} (povećanje C_{max} je bilo veće, a C_{24h} manje od povećanja proporcionalnog dozi).

Distribucija
Srednji volumen distribucije sitagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene jednokratne intravenske doze od 100 mg u zdravih ispitanika je približno 198 litara. Udio sitagliptina reverzibilno vezanog za proteine plazme je nizak (38%).

Biotransformacija
Sitagliptin se primarno eliminira neizmijenjen mokraćom, a tek manji dio se metabolizira. Približno se 79% sitagliptina u neizmijenjenom obliku izluči mokraćom.

Nakon peroralne primjene doze [^{14}C]sitagliptina približno 16% radioaktivnosti izluči se u obliku metabolita sitagliptina. Otkriveno je šest metabolita u tragovima i ne očekuje se da oni pridonose inhibicijskoj aktivnosti sitagliptina u plazmi na DPP-4. Istraživanja *in vitro* ukazuju na to da je za ograničeni metabolizam sitagliptina primarno odgovoran CYP3A4, uz doprinos CYP2C8.

In vitro podaci pokazali su da sitagliptin nije inhibitor CYP izoenzima CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ili 2B6 te da nije induktor CYP3A4 i CYP1A2.

Eliminacija
Nakon peroralne doze [^{14}C]sitagliptina zdravim ispitanicima približno 100% primijenjene radioaktivnosti eliminiralo se stolicom (13%) ili mokraćom (87%) unutar jednog tjedna od doziranja. Prividni terminalni $t_{1/2}$ sitagliptina nakon peroralne doze od 100 mg bio je približno 12,4 sata. Akumulacija sitagliptina nakon višekratnih doza je minimalna. Bubrežni klirens sitagliptina bio je približno 350 ml/min.

Eliminacija sitagliptina se primarno odvija izlučivanjem putem bubrega i uključuje aktivnu tubularnu sekreciju. Sitagliptin je supstrat humanog organskog anionskog transportera-3 (hOAT-3) koji bi mogao biti uključen u eliminaciju sitagliptina putem bubrega. Dosad nije utvrđen klinički značaj hOAT-3 u transportu sitagliptina. Sitagliptin je također supstrat p-glikoproteina koji bi također mogao posredovati u eliminaciji sitagliptina putem bubrega. Međutim, ciklosporin, inhibitor p-glikoproteina, nije smanjio bubrežni klirens sitagliptina. Sitagliptin nije supstrat transportera OCT2 ili OAT1 ili PEPT1/2. *In vitro* sitagliptin nije inhibirao transport posredovan OAT3 (IC50=160 μM) ili p-glikoproteinom (do 250 μM) pri terapijski značajnim koncentracijama u plazmi. U jednom je kliničkom ispitivanju sitagliptin imao malen učinak na koncentracije digoksina u plazmi, što ukazuje da bi sitagliptin mogao biti blagi inhibitor p-glikoproteina.

Osobitosti u bolesnika
Farmakokinetika sitagliptina u načelu je slična u zdravih ispitanika i bolesnika s dijabetesom tipa 2.

Oštećenje funkcije bubrega
U provedenom otvorenom ispitivanju primjene jedne doze lijeka utvrđivala se farmakokinetika snižene doze sitagliptina (50 mg) u bolesnika s različitim stupnjevima kroničnog oštećenja funkcije bubrega u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike. U ispitivanje su uključeni bolesnici s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, kao i bolesnici na hemodijalizi u završnoj fazi bubrežne bolesti. Osim toga, pomoću populacijskih farmakokinetičkih analiza procijenjeni su učinci oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku sitagliptina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući završnu fazu bubrežne bolesti).

U usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima, u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (GFR od ≥ 60 do < 90 ml/min) i bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 45 do < 60 ml/min) AUC sitagliptina u plazmi je bio povišen 1,2 puta odnosno 1,6 puta. Budući da povećanja ovog reda nisu klinički značajna, u ovih bolesnika nije potrebna prilagodba doze.

AUC sitagliptina u plazmi bio je povišen približno 2 puta u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 30 do < 45 ml/min) i približno 4 puta u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min), uključujući bolesnike na hemodijalizi u završnoj fazi bubrežne bolesti. Sitagliptin se manjim dijelom uklanjao hemodijalizom (13,5% tijekom hemodijalize u trajanju 3 do 4 sata započete 4 sata nakon primjene doze). Kako bi se postigle koncentracije sitagliptina u plazmi slične onima u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, preporučuje se primjena nižih doza lijeka u bolesnika s GFR-om < 45 ml/min (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebna prilagodba doze lijeka Tesavel u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat ≤ 9). Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat > 9). Međutim, budući da se sitagliptin primarno eliminira putem bubrega, ne očekuje se da će teško oštećenje funkcije jetre utjecati na farmakokinetiku sitagliptina.

Starije osobe
Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na dob. Prema analizi podataka populacijske farmakokinetike faze I i faze II, dob nema klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku sitagliptina. Stariji ispitanici (65 do 80 godina) imali su približno 19% više koncentracije sitagliptina u plazmi u odnosu na mlađe ispitanike.

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetika sitagliptina (nakon jedne doze od 50 mg, 100 mg ili 200 mg) ispitivala se u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 do 17 godina) s dijabetesom tipa 2. U toj je populaciji AUC sitagliptina u plazmi prilagođen za dozu bio približno 18% niži nego u odraslih bolesnika s dijabetesom tipa 2 nakon primjene doze od 100 mg. Ta se razlika u odnosu na odrasle bolesnike ne smatra klinički značajnom s obzirom na ujednačen farmakokinetički/farmakodinamički odnos između doza od 50 mg i 100 mg. Nisu provedena ispitivanja sitagliptina u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina.

Druge osobitosti bolesnika
Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na spol, rasu ili indeks tjelesne mase (ITM). Prema kompozitnoj analizi farmakokinetičkih podataka faze I kao i podataka o populacijskoj farmakokinetici faze I i faze II, ove osobitosti bolesnika nemaju klinički značajnog učinka na farmakokinetiku sitagliptina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksično djelovanje na bubrege i jetru opaženo je kod glodavaca pri 58 puta većoj sistemskoj izloženosti lijeku od razine izloženosti u ljudi, dok je razina bez učinka utvrđena pri 19 puta većoj od razina izloženosti u ljudi. U štakora su opažene abnormalnosti na sjekutićima pri razinama izloženosti 67 puta višima od kliničke izloženosti; u 14-tjednom ispitivanju na štakorima utvrđeno je da razina bez učinka, s obzirom na ovaj nalaz, predstavlja izloženost 58 puta veća od razine kliničke izloženosti.

Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude. Prolazni fizički znakovi povezani s liječenjem, od kojih neki upućuju na neurotoksičnost, poput disanja otvorenih usta, salivacije, povraćanja bijele pjene, ataksije, drhtanja, smanjene aktivnosti i/ili pogrbljenog držanja tijela, opaženi su kod pasa pri razinama izloženosti otprilike 23 puta većima od razina kliničke izloženosti. Histološki je, osim toga, opažena neznatna ili vrlo mala degeneracija skeletnih mišića pri dozama koje su dovele do sistemske izloženosti oko 23 puta veće od razine izloženosti u ljudi. Razina bez učinka za ove nalaze bila je pri razini izloženosti 6 puta većoj od razina kliničke izloženosti.

Sitagliptin se u pretkliničkim istraživanjima nije pokazao genotoksičnim. Kod miševa nije bio karcinogen. U štakora je opažena povećana incidencija adenoma i karcinoma jetre pri sistemskoj izloženosti 58 puta većoj od razina izloženosti u ljudi. Budući da je utvrđena korelacija između hepatotoksičnosti i nastanka neoplazija u jetri štakora, pri tako visokoj dozi vjerojatno je povećana incidencija tumora jetre posljedica kroničnog toksičnog djelovanja na jetru. Budući da su sigurnosne granice visoke (19 puta više od razine bez učinka), ove se neoplastičke promjene ne smatraju značajnima za situaciju u ljudi.

Kod mužjaka i ženki štakora koji su sitagliptin dobivali prije i tijekom parenja nisu zamijećeni štetni učinci na plodnost.

Sitagliptin nije pokazao štetne učinke u istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja provedenog na štakorima.

Istraživanja reproduktivne toksičnosti ukazala su na neznatno veću incidenciju prenatalnih malformacija rebara povezanih s liječenjem (nedostatak, nerazvijenost i valovita rebra) u mladunčadi štakora pri sistemskoj izloženosti 29 puta većoj od razina izloženosti u ljudi. Toksičnost za majku viđena je kod ženki kunića pri razinama izloženosti 29 puta većim od razina izloženosti u ljudi. Budući da je granica sigurnosti visoka, ovi nalazi ne upućuju na to da postoji značajan rizik za reprodukciju u ljudi. Sitagliptin se u znatnim količinama izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji (omjer mlijeko/plazma: 4:1).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:
celuloza, mikrokristalična (E460)
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni (E341)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
magnezijev stearat (E470b)
natrijev stearilfumarat
propil galat

Film ovojnica:
poli(vinilni alkohol)
makrogol 3350
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Neprozirni blisteri (PVC/PE/PVDC i aluminij). Pakiranja sa 14, 28, 30, 56, 84, 90 ili 98 filmom obloženih tableta i 50 x 1 filmom obloženom tabletom u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tesavel 25 mg filmom 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 filmom 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 filmom 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 PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. siječnja 2008.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. rujna 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tesavel 25 mg filmom obložene tablete
sitagliptin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 25 mg sitagliptina u obliku sitagliptinfosfat hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tesavel 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Tesavel 25 mg tablete
sitagliptin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tesavel 50 mg filmom obložene tablete
sitagliptin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg sitagliptina u obliku sitagliptinfosfat hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tesavel 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Tesavel 50 mg tablete
sitagliptin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tesavel 100 mg filmom obložene tablete
sitagliptin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg sitagliptina u obliku sitagliptinfosfat hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tesavel 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Tesavel 100 mg tablete
sitagliptin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

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

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Tesavel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Tesavel
3. Kako uzimati lijek Tesavel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Tesavel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tesavel i za što se koristi

Tesavel sadrži djelatnu tvar sitagliptin, koja pripada skupini lijekova koji se zovu DPP-4 inhibitori (inhibitori dipeptidil-peptidaze 4), koji snižavaju razine šećera u krvi u odraslih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Ovaj lijek pomaže povisiti razine inzulina koje se proizvedu nakon obroka i smanjuje količinu šećera kojeg tijelo proizvodi.

Liječnik Vam je propisao ovaj lijek da pomogne sniziti Vaš šećer u krvi, koji je previsok zbog šećerne bolesti tipa 2. Ovaj lijek se može uzimati sam ili u kombinaciji s nekim drugim lijekovima (inzulinom, metforminom, sulfonilurejama ili glitazonima) koji snižavaju šećer u krvi, koje, uz dijetu i tjelovježbu, možda već uzimate za liječenje šećerne bolesti.

Što je šećerna bolest tipa 2?
Šećerna bolest tip 2 je stanje u kojem Vaše tijelo ne proizvodi dovoljno inzulina, a inzulin koji Vaše tijelo proizvede ne djeluje kako bi trebao. Vaše tijelo može također proizvoditi previše šećera. Kad se to dogodi, šećer (glukoza) se nakuplja u krvi. To može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih tegoba kao što su bolest srca, bolest bubrega, sljepoća i amputacija.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Tesavel

Nemojte uzimati lijek Tesavel
- ako ste alergični na sitagliptin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza
U bolesnika koji su uzimali lijek Tesavel prijavljeni su slučajevi upale gušterače (pankreatitis) (pogledajte dio 4.).

Ukoliko primjetite mjehuriće na koži, to može biti znak stanja koje se zove bulozni pemfigoid. Vaš liječnik može zatražiti da prestanete s uzimanjem lijeka Tesavel.

Obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali:
- Bolest gušterače (kao što je pankreatitis).
- Žučne kamence, ovisnost o alkoholu ili vrlo visoke razine triglicerida (vrsta masnoća) u Vašoj krvi. Ove zdravstvene tegobe mogu povećati vjerojatnost da dobijete pankreatitis (pogledajte dio 4.).
- Šećernu bolest tipa 1.
- Dijabetičku ketoacidozu (komplikaciju šećerne bolesti s visokim šećerom u krvi, naglim gubitkom tjelesne težine, mučninom ili povraćanjem).
- Bilo kakve tegobe s bubrezima sada ili u prošlosti.
- Alergijsku reakciju na lijek Tesavel (pogledajte dio 4).

Nije vjerojatno da će ovaj lijek uzrokovati nizak šećer u krvi jer on ne djeluje kada je šećer u krvi nizak. Međutim, kad se ovaj lijek uzima u kombinaciji s lijekom iz skupine sulfonilureja ili inzulinom, može doći do sniženja šećera u krvi (hipoglikemije). Vaš liječnik može smanjiti dozu sulfonilureje ili inzulina.

Djeca i adolescenti
Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne smiju uzimati ovaj lijek. On nije djelotvoran u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina. Nije poznato je li ovaj lijek siguran i djelotvoran kada ga uzimaju djeca mlađa od 10 godina.

Drugi lijekovi i Tesavel
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Naročito, recite Vašem liječniku ukoliko uzimate digoksin (lijek koji se koristi za liječenje nepravilnog srčanog ritma i drugih problema sa srcem). Možda će biti potrebno provjeravati razinu digoksina u Vašoj krvi ukoliko se uzima s lijekom Tesavel.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
Ne smijete uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće.

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Ne smijete uzimati ovaj lijek ako dojite ili planirate dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, prijavljene su omaglica i omamljenost, što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Uzimanje ovog lijeka u kombinaciji s lijekovima koji se zovu sulfonilureje ili s inzulinom može uzrokovati hipoglikemiju, koja može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima ili rada bez sigurnog oslonca.

Tesavel sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Tesavel

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uobičajena preporučena doza je:
- jedna filmom obložena tableta od 100 mg
- jedanput na dan
- kroz usta

Ako imate tegobe s bubrezima, liječnik Vam može propisati niže doze (kao što su 25 mg ili 50 mg).

Ovaj lijek možete uzimati sa ili bez hrane i pića.

Liječnik Vam može propisati ovaj lijek sam ili s nekim drugim lijekovima za snižavanje šećera u krvi.

Dijeta i tjelovježba mogu pomoći da tijelo bolje iskoristi šećer u krvi. Dok uzimate lijek Tesavel, važno je da se pridržavate preporuka svog liječnika o dijeti i tjelovježbi.

Ako uzmete više lijeka Tesavel nego što ste trebali
Uzmete li veću dozu ovog lijeka od propisane, odmah se javite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Tesavel
Propustite li uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite. Ako se ne sjetite dok nije vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i nastavite s uobičajenim rasporedom. Nemojte uzeti dvostruku dozu ovog lijeka.

Ako prestanete uzimati lijek Tesavel
Nastavite uzimati ovaj lijek sve dok Vam ga liječnik propisuje kako biste šećer u krvi mogli i dalje držati pod kontrolom. Ne smijete prestati uzimati ovaj lijek ako prethodno niste o tome razgovarali s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

PRESTANITE uzimati Tesavel i odmah se javite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:
- jake bolove u abdomenu (području trbuha) koji ne prestaju i koji se mogu širiti u leđa, sa ili bez mučnine i povraćanja, jer bi to mogli biti znakovi upale gušterače (pankreatitisa).

Ako dobijete ozbiljnu alergijsku reakciju (učestalost nepoznata), uključujući osip, koprivnjaču, mjehuriće na koži/ljuštenje kože te oticanje lica, usnica, jezika i grla koje može uzrokovati otežano disanje ili gutanje, prestanite uzimati ovaj lijek i odmah se javite liječniku. Liječnik će Vam možda propisati lijek za liječenje alergijske reakcije i neki drugi lijek za liječenje šećerne bolesti.

U nekih su se bolesnika liječenih metforminom nakon dodavanja sitagliptina javile sljedeće nuspojave:
Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): nizak šećer u krvi, mučnina, vjetrovi, povraćanje
Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba): bol u trbuhu, proljev, zatvor, omamljenost

Pri uvođenju kombinacije sitagliptina i metformina neki su bolesnici imali različite vrste nelagoda u želucu (učestalost je česta).

Pri uzimanju sitagliptina u kombinaciji sa sulfonilurejom i metforminom u nekih su bolesnika nastupile sljedeće nuspojave:
Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): nizak šećer u krvi
Često: zatvor

Pri uzimanju sitagliptina zajedno s pioglitazonom u nekih su bolesnika nastupile sljedeće nuspojave:
Često: vjetrovi, oticanje ruku ili nogu

Pri uzimanju sitagliptina u kombinaciji s pioglitazonom i metforminom u nekih su bolesnika nastupile sljedeće nuspojave:
Često: oticanje ruku ili nogu

Pri uzimanju sitagliptina u kombinaciji s inzulinom (sa ili bez metformina) u nekih su bolesnika nastupile sljedeće nuspojave:
Često: gripa
Manje često: suha usta

U nekih bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima uzimali sitagliptin sam, odnosno nakon stavljanja lijeka u promet sitagliptin sam i/ili zajedno s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti, javile su se sljedeće nuspojave:
Često: nizak šećer u krvi, glavobolja, infekcija gornjih dišnih puteva, začepljen nos ili curenje iz nosa i grlobolja, osteoartritis, bolovi u rukama ili nogama
Manje često: omaglica, zatvor, svrbež
Rijetko: smanjen broj krvnih pločica
Učestalost nepoznata: tegobe s bubrezima (ponekad zahtijevaju dijalizu), povraćanje, bol u zglobovima, bol u mišićima, bol u leđima, intersticijska bolest pluća, bulozni pemfigoid (vrsta mjehurića na koži)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Tesavel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tesavel sadrži
- Djelatna tvar je sitagliptin:
  - Jedna Tesavel 25 mg filmom obložena tableta (tableta) sadrži 25 mg sitagliptina u obliku sitagliptinfosfat hidrata.
  - Jedna Tesavel 50 mg filmom obložena tableta (tableta) sadrži 50 mg sitagliptina u obliku sitagliptinfosfat hidrata.
  - Jedna Tesavel 100 mg filmom obložena tableta (tableta) sadrži 100 mg sitagliptina u obliku sitagliptinfosfat hidrata.

- Drugi sastojci su:

- Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza (E460), bezvodni kalcijev hidrogenfosfat (E341), umrežena karmelozanatrij (E468), magnezijev stearat (E470b), natrijev stearilfumarat i propil galat.
- Film ovojnica: poli(vinilni alkohol), makrogol 3350, talk (E553b), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172) i žuti željezov oksid (E172).

Kako Tesavel izgleda i sadržaj pakiranja
- Tesavel 25 mg filmom obložene tablete su okrugle, ružičaste, filmom obložene tablete s oznakom "221" na jednoj strani.
- Tesavel 50 mg filmom obložene tablete su okrugle, svijetlobež, filmom obložene tablete s oznakom "112" na jednoj strani.
- Tesavel 100 mg filmom obložene tablete su okrugle, bež, filmom obložene tablete s oznakom "277" na jednoj strani.

Neprozirni blisteri (PVC/PE/PVDC i aluminij). Pakiranja sa 14, 28, 30, 56, 84, 90 ili 98 filmom obloženih tableta i 50 x 1 filmom obloženom tabletom u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

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

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

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.