

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Januvia 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää sitagliptiini-fosfaattimonohydraattia, joka vastaa 25 mg sitagliptiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Pyöreä, vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "221".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Januvia on tarkoitettu tyyppin 2 diabeteksen hoitoon parantamaan glukoositasapainoa yhdessä metformiinin kanssa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja metformiinilla yksinään.

Tyyppin 2 diabetesta sairastavat potilaat, joilla PPAR γ -agonistin (ts. tiatsolidiinidionin) käyttö on tarkoituksenmukaista: Januvia on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä PPAR γ -agonistin kanssa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja PPAR γ -agonistilla yksinään.

4.2 Annostus ja antotapa

Januvian annos on 100 mg kerran vuorokaudessa. Metformiinin tai PPAR γ -agonistin annos pidetään samana, kun sitagliptiini lisätään hoitoon.

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, hänen on otettava se heti muistaessaan. Samana päivänä ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta.

Januvia voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Januvia-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] \geq 50 ml/min).

Kokemusta Januvian käytöstä kliinisissä tutkimuksissa kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vähän. Siksi Januvian käyttöä tälle potilasryhmälle ei suositella (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä ja kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa. Januvia-hoitoa ei ole tutkittu vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen iän perusteella ei ole tarpeen. Varovaisuutta on noudatettava \geq 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa, koska näiden potilaiden hoidosta on vain vähän turvallisuutta koskevaa tietoa.

Lapsipotilaat

Januvian käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Januviaa ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden eikä diabeettisen ketoasidoosin hoidossa.

Hypoglykemia

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa sitagliptiinia annettiin yksinään ja yhdessä metformiinin tai pioglitatsonin kanssa, hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinihoidon aikana samassa määrin kuin plaseboa saaneilla potilailla. Sitagliptiinin käyttöä ei ole tutkittu riittävästi yhdessä tunnetusti hypoglykemiaa aiheuttavien lääkeaineiden, kuten sulfonyyliureoiden tai insuliinin, kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Januviaa ei tulisi antaa kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska tietoa käytöstä tälle potilasryhmälle on vähän (ks. kohta 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkeaineiden vaikutukset sitagliptiiniin

Alla esitetyt kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten vaara on pieni käytettäessä sitagliptiinia samanaikaisesti muiden lääkeaineiden kanssa.

Metformiini: Metformiini ei muuttanut merkittävästi sitagliptiinin farmakokinetiikkaa tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, kun sitä annettiin toistuvina annoksina 1000 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä 50 mg:n sitagliptiiniannoksen kanssa.

Siklosporiini: Siklosporiinin, voimakkaan P-glykoproteiinin estäjän, vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan selvitettiin yhdessä tutkimuksessa. Kun 100 mg sitagliptiinia ja 600 mg siklosporiinia annettiin samanaikaisesti kerta-annoksina suun kautta, suureni sitagliptiinin AUC-arvo noin 29 % ja C_{max} -arvo noin 68 %. Näiden sitagliptiinin farmakokinetiikassa tapahtuvien muutosten ei katsottu olevan kliinisesti merkittäviä. Myöskään sitagliptiinin munuaispuhdistuma ei muuttunut merkittävästi. Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei siten ole odotettavissa muiden P-glykoproteiinin estäjien kanssa.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että sitagliptiinin vähäisestä metaboliasta vastaa pääasiallisesti CYP3A4-entsyymi yhdessä CYP2C8-entsyymin kanssa. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, metabolialla, myös CYP3A4-välitteisellä metabolialla, on vain vähäinen merkitys sitagliptiinin poistumisessa elimistöstä. Metabolian rooli sitagliptiinin eliminoitumisessa voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Siksi on mahdollista, että voimakkaat CYP3A4:n estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, klaritromysiini) voivat muuttaa sitagliptiinin farmakokinetiikkaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai ESRD-potilailla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty kliinistä tutkimusta, jossa olisi arvioitu voimakkaiden CYP3A4:n estäjien vaikutuksia.

Kuljetusproteiineja koskevat tutkimukset osoittivat *in vitro*, että sitagliptiini on P-glykoproteiinin ja orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (OAT3:n) substraatti. Probenesidi esti sitagliptiinin OAT3-välitteistä kuljetusta *in vitro*, vaikka kliinisesti merkittävien interaktioiden vaaraa pidetään pienenä. OAT3:n estäjien samanaikaista antamista ei ole tutkittu *in vivo*.

Sitagliptiinin vaikutukset muihin lääkeaineisiin

In vitro -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitagliptiini ei estä eikä indusoi CYP450-isoentsyymejä. Kliinisissä tutkimuksissa sitagliptiini ei muuttanut merkittävästi metformiinin, glibenklamidin, simvastatiinin, rosiglitasonin, varfariinin eikä oraalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaa. Tämä osoittaa *in vivo*, että sitagliptiinin yhteisvaikutukset CYP3A4:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n ja orgaanisten kationien kuljettajan (organic cationic transporter, OCT) substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä. Sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa, ja sitagliptiini voi olla P-glykoproteiinin heikko estäjä *in vivo*.

Digoksiini: Sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa. Kun 0,25 mg digoksiinia ja 100 mg Januviaa annettiin samanaikaisesti päivittäin 10 vuorokauden ajan, digoksiinin AUC-arvo plasmassa suureni keskimäärin 11 % ja plasman C_{max}-arvo keskimäärin 18 %. Digoksiiniannoksen muuttamista ei suositella. Potilaita, joilla on digoksiinimyrkytyksen vaara, tulisi kuitenkin seurata, kun sitagliptiinia ja digoksiinia annetaan samanaikaisesti.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Januvian käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoa. Eläinkokeet osoittavat lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla käytettäessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Koska tietoa ei ole, Januviaa ei saa käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö sitagliptiini äidinmaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että sitagliptiini erittyy imettävän emon maitoon. Januviaa ei saa käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin huomioitava, että heitehuimausta ja uneliaisuutta on raportoitu esiintyneen.

4.8 Haittavaikutukset

Yhdeksässä laajassa, jopa kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa yli 2700 potilasta sai Januviaa 100 mg vuorokaudessa yksin tai yhdessä metformiinin, sulfonyyliurean (metformiinin kanssa tai ilman) tai PPAR γ -agonistin kanssa. Näissä tutkimuksissa lääkkeestä johtuviksi arvioitujen haittavaikutusten vuoksi keskeyttäneiden määrä oli sitagliptiinin 100 mg:n vuorokausiannosta käytettäessä 0,8 % ja muita hoitoja käytettäessä 1,5 %. Haittavaikutuksia, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi, ei raportoitu esiintyneen enempää (> 0,2 % ja ero > 1 potilas) sitagliptiinia saaneilla kuin vertailuryhmän potilailla.

YHDISTETTYNÄ METFORMIINIIN

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa annettiin 100 mg sitagliptiinia yhdessä metformiinin kanssa. Tässä tutkimuksessa niiden haittavaikutusten ilmaantuvuus, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi, oli sitagliptiinia/metformiinia saaneilla potilailla 9,3 % ja plaseboa/metformiinia saaneilla potilailla 10,1 %. Haittavaikutuksia, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi ja joita raportoitiin esiintyneen enemmän (> 0,2 % ja ero > 1 potilas) sitagliptiinia kuin plaseboa saaneilla potilailla, ovat:

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Hermosto

Melko harvinainen: uneliaisuus

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi

Melko harvinainen: ylävatsakipu, ripuli

Tutkimukset

Melko harvinainen: alentunut veren glukoosipitoisuus

Vuoden kestäneessä tutkimuksessa, jossa annettiin 100 mg sitagliptiinia yhdessä metformiinin kanssa, niiden haittavaikutusten ilmaantuvuus, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi, oli sitagliptiinia/metformiinia saaneilla potilailla 14,5 % ja sulfonyyliureaa/metformiinia saaneilla potilailla 30,3 %.

Jopa vuoden kestäneissä tutkimuksissa verrattiin sitagliptiinia/metformiinia sulfonyyliureaan/metformiiniin. Näiden tutkimusten yhdistettyjen tulosten mukaan haittavaikutuksia, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi ja joita raportoitiin esiintyneen enemmän (> 0,2 % ja ero > 1 potilas) 100 mg:n sitagliptiiniannosta saaneilla kuin sulfonyyliureaa saaneilla potilailla, ovat:

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: ruokahaluttomuus

Tutkimukset

Melko harvinainen: painon aleneminen

YHDISTETTYNÄ PPAR γ -AGONISTIIN (pioglitatsoni)

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa annettiin 100 mg sitagliptiinia yhdessä pioglitatsonin kanssa, niiden haittavaikutusten ilmaantuvuus, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi, oli sitagliptiinia/pioglitatsonia saaneilla potilailla 9,1 % ja plaseboa/pioglitatsonia saaneilla potilailla 9,0 %. Haittavaikutuksia, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi ja joita raportoitiin esiintyneen enemmän (> 0,2 % ja ero > 1 potilas) Januviaa kuin plaseboa saaneilla potilailla, ovat:

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: hypoglykemia

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ilmavaivat

Yleisoireet

Yleinen: perifeerinen turvotus

Jopa 24 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa, joissa sitagliptiinia 100 mg yksin annettuna verrattiin plaseboon, haittavaikutuksia, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi ja joita raportoitiin esiintyneen enemmän (> 0,2 % ja ero > 1 potilas) sitagliptiinia kuin plaseboa saaneilla potilailla, olivat päänsärky, hypoglykemia, ummetus ja heitehuimaus.

Yllä mainittujen, lääkkeestä johtuviksi arvioitujen haittavaikutusten lisäksi raportoitiin haittavaikutuksia, joiden syy-yhteyttä lääkkeeseen ei ollut vahvistettu ja joita esiintyi vähintään 5 %:lla kaikista potilaista ja yleisemmin Januviaa saaneilla potilailla. Näitä olivat ylempien hengitysteiden infektiot ja nasofaryngiitti. Lisäksi raportoitiin haittavaikutuksia, joiden syy-yhteyttä lääkkeeseen ei ollut vahvistettu, mutta joita esiintyi yleisemmin Januviaa saaneilla potilailla (ei yltänyt 5 %:n tasolle, mutta ilmaantuvuus oli Januvia-ryhmässä > 0,5 % suurempi kuin vertailuryhmässä). Näitä olivat osteoartriitti ja raajojen särky.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin vähäistä leukosyyttien määrän lisääntymistä (ero plaseboryhmän leukosyyttien määrään verrattuna noin 200 solua/mikrol, lähtötasojen keskiarvo noin 6600 solua/mikrol), mikä johtui neutrofiilien määrän lisääntymisestä. Tämä havainto tehtiin useimmissa mutta ei kaikissa tutkimuksissa. Näillä laboratorioarvojen muutoksilla ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Januvia-hoidon aikana ei havaittu kliinisesti merkittäviä vitaalitoimintojen muutoksia eikä EKG-muutoksia (ei myöskään QTc-ajan muutoksia).

4.9 Yliannostus

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä tutkittavia, sitagliptiini oli yleensä hyvin siedetty jopa 800 mg:n kerta-annoksina. Yhdessä tutkimuksessa 800 mg:n sitagliptiiniannokseen liittyi hyvin vähäinen QTc-ajan piteneminen, jolla ei katsottu olevan kliinistä merkitystä. Yli 800 mg:n annoksista ei ole kokemusta ihmisillä.

Yliannostustapauksissa on perusteltua aloittaa tavanomaiset tukitoimenpiteet, esimerkiksi poistaa imeytymätön lääkeaine ruoansulatuskanavasta, tarkkailla potilaan tilaa (mm. EKG-rekisteröinnin avulla) ja käynnistää tarvittaessa tukihoidotoimenpiteet.

Sitagliptiini poistuu dialyysissä melko vähäisessä määrin. Kliinisissä tutkimuksissa noin 13,5 % annoksesta poistui 3–4 tuntia kestäneen hemodialyysin aikana. Pitkitettyä hemodialyysia voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua. Ei tiedetä, poistuuko sitagliptiini peritoneaaldialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: DPP-4-estäjä, ATC-koodi: A10BH01.

Januvia kuuluu oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden ryhmään, josta käytetään nimeä dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4:n) estäjät. Tällä aineella havaittu glukoositasapainon paraneminen voi johtua aktiivisten inkretiinihormonien pitoisuuksia suurentavasta vaikutuksesta. Inkretiinihormoneja, mukaan lukien glukagonin kaltainen peptidi-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) ja glukoosista riippuva insulintrooppinen peptidi (glucose-dependent insulintropic peptide, GIP), vapautuu suolistosta koko vuorokauden ajan, ja pitoisuudet suurenevät aterioiden jälkeen. Inkretiinit ovat osa endogeenista järjestelmää, joka osallistuu elimistön glukoositasapainon fysiologiseen säätelyyn. Kun veren glukoosipitoisuus on normaali tai suurentunut, GLP-1 ja GIP lisäävät insuliinin tuotantoa ja vapautumista haiman beetasoluista syklisen AMP:n toimintaan perustuvien solunsisäisten signaalsiirtojärjestelmien välityksellä. Tyypin 2 diabeteksen eläinkoemalleissa hoito GLP-1:llä tai DPP-4-estäjillä parantaa beetasolujen reaktioherkkyyttä glukoosiin ja stimuloi insuliinin biosynteesiä ja vapautumista. Insuliinipitoisuuden suurentuessa kudosten glukoosinotto tehostuu. Lisäksi GLP-1 vähentää glukagonin eritystä haiman alfasoluista. Glukagonipitoisuuden pieneneminen ja insuliinipitoisuuden suureminen vähentävät yhdessä maksan glukoosintuotantoa, mikä pienentää veren glukoosipitoisuutta. Kun veren glukoosipitoisuus on alhainen, GLP-1:n ei havaita stimuloivan insuliinin vapautumista eikä estävän glukagonin eritystä. GLP-1 ei heikennä hypoglykemian aiheuttamaa normaalia glukagonivastetta. DPP-4-entsyymi hydrolysoi inkretiinihormonit nopeasti inaktiivisiksi hajoamistuotteiksi, mikä rajoittaa GLP-1:n ja GIP:n vaikutusta. Sitagliptiini estää DPP-4:n aiheuttamaa inkretiinihormonien hydrolyysiä ja lisää siten GLP-1:n ja GIP:n aktiivisten muotojen määrää plasmassa. Suurentamalla aktiivisten inkretiinien pitoisuuksia sitagliptiini lisää insuliinin vapautumista ja pienentää glukagonipitoisuutta glukoosista riippuvasti. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla hyperglykeemisillä potilailla nämä insuliini- ja glukagonipitoisuuksien muutokset pienentävät hemoglobiini A_{1c}-arvoa (HbA_{1c}) ja laskevat glukoosin paasto- ja aterianjälkeisiä arvoja. Sitagliptiini on voimakas ja erittäin selektiivinen DPP-4-entsyymien estäjä, eikä estä tälle läheistä sukua olevien DPP-8- ja DPP-9-entsyymien toimintaa. DPP-8:n tai DPP-9:n estoon on liittynyt toksisia vaikutuksia prekliinisissä eläinkoemalleissa ja immuunitoimintojen muutoksia *in vitro*, mutta näitä vaikutuksia ei ole esiintynyt DPP-4:n eston yhteydessä.

Kahdessa tutkimuksessa arvioitiin Januvia-hoidon tehoa ja turvallisuutta ainoana lääkkeenä. Sitagliptiini paransi 100 mg:n annoksina merkittävästi HbA_{1c}-arvoja (muutos plaseboryhmään verrattuna 18 viikon tutkimuksessa -0,60 % ja 24 viikon tutkimuksessa -0,79 %, lähtötason HbA_{1c}-arvo noin 8 % molemmissa tutkimuksissa), plasman glukoosipitoisuuden paastoarvoja ja 2 tunnin kuluttua aterialta mitattuja glukoosiarvoja plaseboon verrattuna. Niiden potilaiden HbA_{1c}-arvo pieneni enemmän, joiden diabetesdiagnoosista oli kulunut vähemmän aikaa (< 3 vuotta) tai joiden HbA_{1c}-lähtöarvo oli suurempi. HbA_{1c}-arvon paranemiseen ei vaikuttanut sukupuoli, ikä, etninen tausta, lähtötason painoindeksi, metabolinen syndrooma tai tavanomainen insuliiniresistenssi-indeksi (HOMA-IR). Molemmissa tutkimuksissa sitagliptiini laski merkittävästi plasman glukoosin paastoarvoja plaseboon verrattuna (18

viikon tutkimuksessa -1,07 mmol/l ja 24 viikon tutkimuksessa -0,88 mmol/l) kolmen viikon kuluttua tehdyssä ensimmäisessä paastoarvojen mittauksessa. Januvia paransi 100 mg:n vuorokausiannoksina merkittävästi tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden beetasolutoimintaa kuvaavia muuttujia. Näitä olivat HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), proinsuliini-insuliini-suhde ja beetasolujen reaktioherkkyyden määrittäminen ateriarasituskokeella (meal tolerance test), jossa näytteet otettiin lyhyin väliajoin. Hypoglykemiaa esiintyi Januviaa saaneilla potilailla samassa määrin kuin plaseboa saaneilla. Sitagliptiinihoitoa saaneiden potilaiden paino ei noussut lähtötasosta kummassakaan tutkimuksessa, sen sijaan plaseboa saaneiden potilaiden paino laski hiukan.

Sitagliptiinin pienennettyjen annosten turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin tutkimuksessa, jossa potilailla oli sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min). Tässä tutkimuksessa sitagliptiinin turvallisuus ja siedettävyys olivat yleisesti samaa luokkaa kuin plasebon. Lisäksi sitagliptiinin aikaansaama HbA_{1c}-arvon ja plasman glukoosipitoisuuden paastoarvon lasku plaseboryhmään verrattuna oli yleisesti samaa luokkaa kuin muissa yhden lääkkeen tutkimuksissa potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali (ks. kohta 5.2). Kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden määrä tutkimuksessa oli liian pieni, jotta sen perusteella olisi voitu osoittaa sitagliptiinin käytön turvallisuus tälle potilasryhmälle.

Januvian tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa myös yhdistelmähoitossa metformiinin kanssa. Yhdessä plasebokontrolloidussa, 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa sitagliptiinia annettiin 100 mg:n annoksina yhdessä metformiinin kanssa, sitagliptiini paransi merkittävästi HbA_{1c}-arvoa (muutos plaseboryhmään verrattuna -0,65 %, keskimääräinen lähtötason HbA_{1c}-arvo noin 8 %), plasman glukoosin paasto- ja aterianjälkeistä arvoa. Plasebokontrolloidussa, 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa sitagliptiinihoito yhdistettiin pioglitatsoniin (175 potilasta sai sitagliptiinia, 178 potilasta plaseboa), sitagliptiini paransi merkittävästi HbA_{1c}-arvoa (muutos plaseboryhmään verrattuna -0,7 %, keskimääräinen lähtötason HbA_{1c}-arvo noin 8 %) ja plasman glukoosin paastoarvoa.

Jopa 24 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa, joissa sitagliptiinia (100 mg) yksin tai yhdessä metformiinin tai PPAR γ -agonistin kanssa annettuna verrattiin plaseboon, hypoglykemiaa raportoitiin esiintyneen 1,2 %:lla sitagliptiinia saaneista ja 0,9 %:lla plaseboa saaneista potilaista.

Yhdessä tutkimuksessa verrattiin Januvian 100 mg:n annoksen tai glipitsidin (sulfonyyliurean) tehoa ja turvallisuutta, kun niitä annettiin metformiinia ainoastaan saaville potilaille, joiden glukoositasapaino ei ollut riittävän hyvin hallinnassa. Tässä tutkimuksessa sitagliptiini oli yhtä tehokas kuin glipitsidi HbA_{1c}-arvon pienentämisessä (keskimääräinen muutos lähtötasoista -0,67 % viikolla 52, lähtötason HbA_{1c}-arvo noin 7,5 % molemmissa ryhmissä). Vertailuryhmässä käytetty keskimääräinen glipitsidiannos oli 10 mg/vrk, ja noin 40 % potilaista tarvitsi glipitsidiannoksen \leq 5 mg/vrk koko tutkimuksen ajan. Niiden potilaiden määrä, jotka keskeyttivät hoidon riittämättömän tehon vuoksi, oli kuitenkin suurempi sitagliptiini- kuin glipitsidiryhmässä. Tässä tutkimuksessa sitagliptiinihoito paransi ja glipitsidihoito heikensi proinsuliini-insuliini-suhdetta, joka kuvaa insuliinin synteessin ja vapautumisen tehokkuutta. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli sitagliptiini-ryhmässä (4,9 %) merkittävästi pienempi kuin glipitsidiryhmässä (32,0 %). Sitagliptiinia saaneiden potilaiden paino laski merkittävästi lähtötasosta (-1,5 kg), kun taas glipitsidiä saaneiden potilaiden paino nousi merkittävästi (+1,1 kg).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun sitagliptiinia annettiin terveille tutkittaville 100 mg:n annoksena suun kautta, sitagliptiini imeytyi nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa (T_{max} -arvojen mediaani) saavutettiin 1–4 tunnin kuluttua annoksesta, sitagliptiinin keskimääräinen AUC-arvo oli 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, C_{max} -arvo oli 950 nM. Sitagliptiinin absoluuttinen hyötyosuus on noin 87 %. Samanaikaisesti annettu rasvainen ateria ei vaikuttanut Januvian farmakokinetiikkaan, joten Januvia voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Sitagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni suhteessa annokseen. C_{max} - ja C_{24h} -arvojen annosvastetta ei pystytty toteamaan (C_{max} -arvo suureni hieman enemmän ja C_{24h} -arvo hieman vähemmän kuin annosvasteisesti).

Jakautuminen

Terveille tutkittaville laskimoon annetun 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen sitagliptiinin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 198 litraa. Vain pieni osa sitagliptiinista (38 %) sitoutuu palautuvasti plasman proteiineihin.

Metabolia

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa erittymällä muuttumattomana virtsaan ja vain vähäisessä määrin metaboloitumalla. Noin 79 % sitagliptiinista erittyy muuttumattomana virtsaan.

Suun kautta annetun [^{14}C]-sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 16 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi sitagliptiinin metaboliitteina. Kuutta metaboliittia havaittiin hyvin pieninä määrinä, eikä niillä ole todennäköisesti osuutta sitagliptiinin DPP-4-entsyymin toimintaa estävään vaikutukseen plasmassa. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että sitagliptiinin vähäisestä metaboloitumisesta vastasi ensisijaisesti CYP3A4-entsyymi ja sen ohella CYP2C8-entsyymi.

In vitro -tutkimusten tulokset osoittivat, että sitagliptiini ei ole CYP-isoentsyymien CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eikä 2B6 estäjä, eikä CYP3A4 ja CYP1A2 induktori.

Eliminoituminen

Terveille tutkittaville suun kautta annetun [^{14}C]-sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 100 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen (13 %) tai virtsaan (87 %) viikon kuluessa annoksesta. Näennäinen terminaalinen puoliintumisaika oli suun kautta annetun 100 mg:n sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 12,4 tuntia. Sitagliptiini kumuloituu vain hyvin vähän käytettäessä toistuvaisannoksia. Munuaispuhdistuma oli noin 350 ml/min.

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa erittymällä munuaisten kautta aktiivisen tubulussekreetin välityksellä. Sitagliptiini on ihmisen orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (hOAT-3:n) substraatti, ja tämä proteiini saattaa osallistua sitagliptiinin eliminoitumiseen munuaisissa. Tämän hOAT-3-proteiinin kliinistä merkitystä sitagliptiinin kuljetuksessa ei ole vahvistettu. Sitagliptiini on myös P-glykoproteiinin substraatti, ja myös tämä proteiini saattaa toimia sitagliptiinin eliminoitumisen välittäjänä munuaisissa. Siklosporiini, P-glykoproteiinin estäjä, ei kuitenkaan pienentänyt sitagliptiinin munuaispuhdistumaa. Sitagliptiini ei ole orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2:n (OCT2:n), orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 1:n (OAT1:n) eikä kuljetusproteiinien PEPT1 tai PEPT2 substraatti. Sitagliptiini ei estänyt OAT3-välitteistä ($IC_{50}=160 \mu M$) tai P-glykoproteiinvälitteistä (jopa $250 \mu M$) kuljetusta terapeuttisesti merkityksellisinä plasmapitoisuuksina *in vitro*. Kliinisessä tutkimuksessa sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa, mikä viittaa siihen, että sitagliptiini voi olla P-glykoproteiinin heikko estäjä.

Ominaisuudet eri potilasryhmissä

Sitagliptiinin farmakokinetiikka oli yleisesti samanlainen terveillä tutkittavilla ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Sitagliptiinin pienennetyn annoksen (50 mg) farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa kerta-annostutkimuksessa, jossa eriasteista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita verrattiin terveiden tutkittavien vertailuryhmään. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joiden munuaisten vajaatoiminta luokiteltiin kreatiniinipuhdistuman perusteella lieväksi (50 - < 80 ml/min), kohtalaiseksi (30 - < 50 ml/min) tai vaikeaksi (< 30 ml/min), sekä potilaita, joilla oli hemodialyysiä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD).

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei esiintynyt kliinisesti merkittävää plasman sitagliptiiniinipitoisuuden nousua vertailuryhmän terveisiin tutkittaviin verrattuna. Sitagliptiiniinipitoisuuden AUC-arvo plasmassa oli kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noin kaksinkertainen ja

vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja hemodialyysihoitoa saavilla ESRD-potilailla noin nelinkertainen terveisiin tutkittaviin verrattuna. Sitagliptiini poistui vähäisessä määrin hemodialyysissä (13,5 % poistui 3–4 tuntia kestäneessä hemodialyysissä, joka alkoi 4 tunnin kuluttua annoksesta). Januvia käytettyä kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mukaan lukien hemodialyysiä tarvitsevat ESRD-potilaat, ei suositella, koska tietoja käytöstä tälle potilasryhmälle on liian vähän (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Januvia-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä eikä kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pughin pistearvo ≤ 9). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin pistearvo > 9) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinisiä kokemuksia. Koska sitagliptiini kuitenkin eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, vaikean maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan sitagliptiinin farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella. Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan. Sitagliptiinin pitoisuus plasmassa oli iäkkäillä (65–80-vuotiailla) tutkittavilla noin 19 % suurempi kuin nuoremmilla.

Lapset

Januviaa ei ole tutkittu lapsipotilaiden hoidossa.

Muut potilasryhmät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen, etnisen taustan eikä painoindeksin (BMI) perusteella. Faasin I tutkimusten farmakokineettisistä tiedoista tehdyn analyysin ja faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella näillä ominaisuuksilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jyrsijöillä havaittiin munuais- ja maksatoksisuutta systeemisellä altistustasolla, joka oli 58-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon, kun taas vaikutukseton altistustaso oli 19-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Rotilla esiintyi etuhampaan epämuodostumia altistustasolla, joka oli 67-kertainen kliiniseen altistustasoon verrattuna; rotilla tehdyssä 14-viikon tutkimuksessa tämän löydöksen vaikutukseton altistustaso oli 58-kertainen. Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tunneta. Koirilla havaittiin ohimeneviä hoitoon liittyviä fyysisiä muutoksia, joista jotkut viittaavat hermotoksisuuteen, kuten suuhengitystä, syljenerityksen lisääntymistä, valkoisia vaahtomaisia oksennuksia, ataksiaa, vapinaa, aktiivisuustason laskua ja/tai selän köyristymistä altistustasolla, joka oli noin 23-kertainen verrattuna kliiniseen altistustasoon. Lisäksi havaittiin histologisesti hyvin vähäistä tai vähäistä luustolihasen surkastumista käytettäessä annoksia, jotka saivat aikaan systeemisen altistuksen, joka oli noin 23-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Näiden löydösten vaikutukseton altistustaso oli 6-kertainen verrattuna kliiniseen altistustasoon.

Prekliinisissä tutkimuksissa sitagliptiinilla ei ole todettu olevan geenitoksisia vaikutuksia. Sitagliptiini ei ollut karsinogeeninen hiirille. Rotilla maksa-adenoomien ja -karsinoomien ilmaantuvuus kasvoi systeemisellä altistustasolla, joka oli 58-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Maksatoksisuuden on osoitettu korreloivan maksakasvainten muodostumiseen rotilla, joten rottien maksakasvainten lisääntyminen johtui todennäköisesti pitkään jatkuneesta maksatoksisuudesta tätä suurta annosta annettaessa. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi (vaikutukseton altistustaso 19-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon) näitä kasvainmuutoksia ei pidetä merkityksellisinä ihmisille.

Kun uros- ja naarasrotille annettiin sitagliptiinia ennen parittelua ja parittelun aikana, ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Pre- ja postnataalisissa kehitystutkimuksissa rotilla sitagliptiini ei aiheuttanut haittavaikutuksia.

Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa havaittiin hoitoon liittyvää vähäistä kylkiluuepämuodostumien (kylkiluiden puuttumisen, hypoplasian ja taipuisuuden) lisääntymistä niiden rottien sikiöillä, joiden systeeminen altistustaso oli yli 29-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Kaniineilla havaittiin emotoksisuutta altistustasolla, joka oli yli 29-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi nämä löydökset eivät viittaa vaaraan ihmisen lisääntymiselle. Sitagliptiini erittyy imettävien rottien maitoon huomattavassa määrin (maito/plasma suhde: 4:1).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

mikrokiteinen selluloosa (E460)
kalsiumvetyfosfaatti, vedetön (E341)
kroskarmelloosinatrium (E468)
magnesiumstearaatti (E470b)
natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste:

polyvinyylialkoholi
makrogoli 3350
talkki (E553b)
titaanidioksidi (E171)
punainen rautaoksidi (E172)
keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkymätön läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC ja alumiini). Pakkauksissa on 14, 28, 56, 84 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia, tai 50x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa, yksittäispakatuissa läpipainopakkausissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Januvia 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää sitagliptiini fosfaattimonohydraattia, joka vastaa 50 mg sitagliptiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Pyöreä, vaaleanbeigen värinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "112".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Januvia on tarkoitettu tyyppin 2 diabeteksen hoitoon parantamaan glukoositasapainoa yhdessä metformiinin kanssa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja metformiinilla yksinään.

Tyyppin 2 diabetesta sairastavat potilaat, joilla PPAR γ -agonistin (ts. tiatsolidiinidionin) käyttö on tarkoituksenmukaista: Januvia on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä PPAR γ -agonistin kanssa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja PPAR γ -agonistilla yksinään.

4.2 Annostus ja antotapa

Januvian annos on 100 mg kerran vuorokaudessa. Metformiinin tai PPAR γ -agonistin annos pidetään samana, kun sitagliptiini lisätään hoitoon.

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, hänen on otettava se heti muistaessaan. Samana päivänä ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta.

Januvia voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Januvia-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] \geq 50 ml/min).

Kokemusta Januvian käytöstä kliinisissä tutkimuksissa kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vähän. Siksi Januvian käyttöä tälle potilasryhmälle ei suositella (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä ja kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa. Januvia-hoitoa ei ole tutkittu vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen iän perusteella ei ole tarpeen. Varovaisuutta on noudatettava \geq 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa, koska näiden potilaiden hoidosta on vain vähän turvallisuutta koskevaa tietoa.

Lapsipotilaat

Januvian käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Januviaa ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden eikä diabeettisen ketoasidoosin hoidossa.

Hypoglykemia

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa sitagliptiinia annettiin yksinään ja yhdessä metformiinin tai pioglitatsonin kanssa, hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinihoidon aikana samassa määrin kuin plaseboa saaneilla potilailla. Sitagliptiinin käyttöä ei ole tutkittu riittävästi yhdessä tunnetusti hypoglykemiaa aiheuttavien lääkeaineiden, kuten sulfonyyliureoiden tai insuliinin, kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Januviaa ei tulisi antaa kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska tietoa käytöstä tälle potilasryhmälle on vähän (ks. kohta 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkeaineiden vaikutukset sitagliptiiniin

Alla esitetyt kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten vaara on pieni käytettäessä sitagliptiinia samanaikaisesti muiden lääkeaineiden kanssa.

Metformiini: Metformiini ei muuttanut merkittävästi sitagliptiinin farmakokinetiikkaa tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, kun sitä annettiin toistuvina annoksina 1000 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä 50 mg:n sitagliptiiniannoksen kanssa.

Siklosporiini: Siklosporiinin, voimakkaan P-glykoproteiinin estäjän, vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan selvitettiin yhdessä tutkimuksessa. Kun 100 mg sitagliptiinia ja 600 mg siklosporiinia annettiin samanaikaisesti kerta-annoksina suun kautta, suureni sitagliptiinin AUC-arvo noin 29 % ja C_{max} -arvo noin 68 %. Näiden sitagliptiinin farmakokinetiikassa tapahtuvien muutosten ei katsottu olevan kliinisesti merkittäviä. Myöskään sitagliptiinin munuaispuhdistuma ei muuttunut merkittävästi. Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei siten ole odotettavissa muiden P-glykoproteiinin estäjien kanssa.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että sitagliptiinin vähäisestä metaboliasta vastaa pääasiallisesti CYP3A4-entsyymi yhdessä CYP2C8-entsyymin kanssa. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, metabolialla, myös CYP3A4-välitteisellä metabolialla, on vain vähäinen merkitys sitagliptiinin poistumisessa elimistöstä. Metabolian rooli sitagliptiinin eliminoitumisessa voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Siksi on mahdollista, että voimakkaat CYP3A4:n estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, klaritromysiini) voivat muuttaa sitagliptiinin farmakokinetiikkaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai ESRD-potilailla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty kliinistä tutkimusta, jossa olisi arvioitu voimakkaiden CYP3A4:n estäjien vaikutuksia.

Kuljetusproteiineja koskevat tutkimukset osoittivat *in vitro*, että sitagliptiini on P-glykoproteiinin ja orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (OAT3:n) substraatti. Probenesidi esti sitagliptiinin OAT3-välitteistä kuljetusta *in vitro*, vaikka kliinisesti merkittävien interaktioiden vaaraa pidetään pienenä. OAT3:n estäjien samanaikaista antamista ei ole tutkittu *in vivo*.

Sitagliptiinin vaikutukset muihin lääkeaineisiin

In vitro -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitagliptiini ei estä eikä indusoi CYP450-isoentsyymejä. Kliinisissä tutkimuksissa sitagliptiini ei muuttanut merkittävästi metformiinin, glibenklamidin, simvastatiinin, rosiglitasonin, varfariinin eikä oraalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaa. Tämä osoittaa *in vivo*, että sitagliptiinin yhteisvaikutukset CYP3A4:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n ja orgaanisten kationien kuljettajan (organic cationic transporter, OCT) substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä. Sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa, ja sitagliptiini voi olla P-glykoproteiinin heikko estäjä *in vivo*.

Digoksiini: Sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa. Kun 0,25 mg digoksiinia ja 100 mg Januviaa annettiin samanaikaisesti päivittäin 10 vuorokauden ajan, digoksiinin AUC-arvo plasmassa suureni keskimäärin 11 % ja plasman C_{max}-arvo keskimäärin 18 %. Digoksiiniannoksen muuttamista ei suositella. Potilaita, joilla on digoksiinimyrkytyksen vaara, tulisi kuitenkin seurata, kun sitagliptiinia ja digoksiinia annetaan samanaikaisesti.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Januvian käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoa. Eläinkokeet osoittavat lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla käytettäessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Koska tietoa ei ole, Januviaa ei saa käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö sitagliptiini äidinmaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että sitagliptiini erittyy imettävän emon maitoon. Januviaa ei saa käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteesta vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin huomioitava, että heitehuimausta ja uneliaisuutta on raportoitu esiintyneen.

4.8 Haittavaikutukset

Yhdeksässä laajassa, jopa kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa yli 2700 potilasta sai Januviaa 100 mg vuorokaudessa yksin tai yhdessä metformiinin, sulfonyyliurean (metformiinin kanssa tai ilman) tai PPAR γ -agonistin kanssa. Näissä tutkimuksissa lääkkeestä johtuviksi arvioitujen haittavaikutusten vuoksi keskeyttäneiden määrä oli sitagliptiinin 100 mg:n vuorokausiannosta käytettäessä 0,8 % ja muita hoitoja käytettäessä 1,5 %. Haittavaikutuksia, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi, ei raportoitu esiintyneen enempää (> 0,2 % ja ero > 1 potilas) sitagliptiinia saaneilla kuin vertailuryhmän potilailla.

YHDISTETTYNÄ METFORMIINIIN

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa annettiin 100 mg sitagliptiinia yhdessä metformiinin kanssa. Tässä tutkimuksessa niiden haittavaikutusten ilmaantuvuus, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi, oli sitagliptiinia/metformiinia saaneilla potilailla 9,3 % ja plaseboa/metformiinia saaneilla potilailla 10,1 %. Haittavaikutuksia, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi ja joita raportoitiin esiintyneen enemmän (> 0,2 % ja ero > 1 potilas) sitagliptiinia kuin plaseboa saaneilla potilailla, ovat:

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Hermosto

Melko harvinainen: uneliaisuus

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi

Melko harvinainen: ylävatsakipu, ripuli

Tutkimukset

Melko harvinainen: alentunut veren glukoosipitoisuus

Vuoden kestäneessä tutkimuksessa, jossa annettiin 100 mg sitagliptiinia yhdessä metformiinin kanssa, niiden haittavaikutusten ilmaantuvuus, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi, oli sitagliptiinia/metformiinia saaneilla potilailla 14,5 % ja sulfonyyliureaa/metformiinia saaneilla potilailla 30,3 %.

Jopa vuoden kestäneissä tutkimuksissa verrattiin sitagliptiinia/metformiinia sulfonyyliureaan/metformiiniin. Näiden tutkimusten yhdistettyjen tulosten mukaan haittavaikutuksia, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi ja joita raportoitiin esiintyneen enemmän (> 0,2 % ja ero > 1 potilas) 100 mg:n sitagliptiiniannosta saaneilla kuin sulfonyyliureaa saaneilla potilailla, ovat:

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: ruokahaluttomuus

Tutkimukset

Melko harvinainen: painon aleneminen

YHDISTETTYNÄ PPAR γ -AGONISTIIN (pioglitatsoni)

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa annettiin 100 mg sitagliptiinia yhdessä pioglitatsonin kanssa, niiden haittavaikutusten ilmaantuvuus, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi, oli sitagliptiinia/pioglitatsonia saaneilla potilailla 9,1 % ja plaseboa/pioglitatsonia saaneilla potilailla 9,0 %. Haittavaikutuksia, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi ja joita raportoitiin esiintyneen enemmän (> 0,2 % ja ero > 1 potilas) Januviaa kuin plaseboa saaneilla potilailla, ovat:

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: hypoglykemia

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ilmavaivat

Yleisoireet

Yleinen: perifeerinen turvotus

Jopa 24 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa, joissa sitagliptiinia 100 mg yksin annettuna verrattiin plaseboon, haittavaikutuksia, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi ja joita raportoitiin esiintyneen enemmän (> 0,2 % ja ero > 1 potilas) sitagliptiinia kuin plaseboa saaneilla potilailla, olivat päänsärky, hypoglykemia, ummetus ja heitehuimaus.

Yllä mainittujen, lääkkeestä johtuviksi arvioitujen haittavaikutusten lisäksi raportoitiin haittavaikutuksia, joiden syy-yhteyttä lääkkeeseen ei ollut vahvistettu ja joita esiintyi vähintään 5 %:lla kaikista potilaista ja yleisemmin Januviaa saaneilla potilailla. Näitä olivat ylempien hengitysteiden infektio ja nasofaryngiitti. Lisäksi raportoitiin haittavaikutuksia, joiden syy-yhteyttä lääkkeeseen ei ollut vahvistettu, mutta joita esiintyi yleisemmin Januviaa saaneilla potilailla (ei yltänyt 5 %:n tasolle, mutta ilmaantuvuus oli Januvia-ryhmässä > 0,5 % suurempi kuin vertailuryhmässä). Näitä olivat osteoartriitti ja raajojen särky.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin vähäistä leukosyyttien määrän lisääntymistä (ero plaseboryhmän leukosyyttien määrään verrattuna noin 200 solua/mikrol, lähtötasojen keskiarvo noin 6600 solua/mikrol), mikä johtui neutrofiilien määrän lisääntymisestä. Tämä havainto tehtiin useimmissa mutta ei kaikissa tutkimuksissa. Näillä laboratorioarvojen muutoksilla ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Januvia-hoidon aikana ei havaittu kliinisesti merkittäviä vitaalitoimintojen muutoksia eikä EKG-muutoksia (ei myöskään QTc-ajan muutoksia).

4.9 Yliannostus

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä tutkittavia, sitagliptiini oli yleensä hyvin siedetty jopa 800 mg:n kerta-annoksina. Yhdessä tutkimuksessa 800 mg:n sitagliptiiniannokseen liittyi hyvin vähäinen QTc-ajan piteneminen, jolla ei katsottu olevan kliinistä merkitystä. Yli 800 mg:n annoksista ei ole kokemusta ihmisillä.

Yliannostustapauksissa on perusteltua aloittaa tavanomaiset tukitoimenpiteet, esimerkiksi poistaa imeytymätön lääkeaine ruoansulatuskanavasta, tarkkailla potilaan tilaa (mm. EKG-rekisteröinnin avulla) ja käynnistää tarvittaessa tukihoidotoimenpiteet.

Sitagliptiini poistuu dialyysissä melko vähäisessä määrin. Kliinisissä tutkimuksissa noin 13,5 % annoksesta poistui 3–4 tuntia kestäneen hemodialyysin aikana. Pitkitettyä hemodialyysia voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua. Ei tiedetä, poistuuko sitagliptiini peritoneaalidialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: DPP-4-estäjä, ATC-koodi: A10BH01.

Januvia kuuluu oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden ryhmään, josta käytetään nimeä dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4:n) estäjät. Tällä aineella havaittu glukoositasapainon paraneminen voi johtua aktiivisten inkretiinihormonien pitoisuuksia suurentavasta vaikutuksesta. Inkretiinihormoneja, mukaan lukien glukagonin kaltainen peptidi-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) ja glukoosista riippuva insulintrooppinen peptidi (glucose-dependent insulintropic peptide, GIP), vapautuu suolistosta koko vuorokauden ajan, ja pitoisuudet suurenevat aterioiden jälkeen. Inkretiinit ovat osa endogeenista järjestelmää, joka osallistuu elimistön glukoositasapainon fysiologiseen säätelyyn. Kun veren glukoosipitoisuus on normaali tai suurentunut, GLP-1 ja GIP lisäävät insuliinin tuotantoa ja vapautumista haiman beetasoluista syklisen AMP:n toimintaan perustuvien solunsisäisten signaalin siirtojärjestelmien välityksellä. Tyypin 2 diabeteksen eläinkoemalleissa hoito GLP-1:llä tai DPP-4-estäjillä parantaa beetasolujen reaktioherkkyyttä glukoosiin ja stimuloi insuliinin biosynteesiä ja vapautumista. Insuliinipitoisuuden suureutuessa kudosten glukoosinotto tehostuu. Lisäksi GLP-1 vähentää glukagonin eritystä haiman alfasoluista. Glukagonipitoisuuden pieneneminen ja insuliinipitoisuuden suureminen vähentävät yhdessä maksan glukoosintuotantoa, mikä pienentää veren glukoosipitoisuutta. Kun veren glukoosipitoisuus on alhainen, GLP-1:n ei havaita stimuloivan insuliinin vapautumista eikä estävän glukagonin eritystä. GLP-1 ei heikennä hypoglykemian aiheuttamaa normaalia glukagonivastetta. DPP-4-entsyymi hydrolysoi inkretiinihormonit nopeasti inaktiivisiksi hajoamistuotteiksi, mikä rajoittaa GLP-1:n ja GIP:n vaikutusta. Sitagliptiini estää DPP-4:n aiheuttamaa inkretiinihormonien hydrolyysiä ja lisää siten GLP-1:n ja GIP:n aktiivisten muotojen määrää plasmassa. Suurentamalla aktiivisten inkretiinien pitoisuuksia sitagliptiini lisää insuliinin vapautumista ja pienentää glukagonipitoisuutta glukoosista riippuvasti. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla hyperglykeemisillä potilailla nämä insuliini- ja glukagonipitoisuuksien muutokset pienentävät hemoglobiini A_{1c}-arvoa (HbA_{1c}) ja laskevat glukoosin paasto- ja aterianjälkeisiä arvoja. Sitagliptiini on voimakas ja erittäin selektiivinen DPP-4-entsyymien estäjä, eikä estä tälle läheistä sukua olevien DPP-8- ja DPP-9-entsyymien toimintaa. DPP-8:n tai DPP-9:n estoon on liittynyt toksisia vaikutuksia prekliinisissä eläinkoemalleissa ja immuunitoimintojen muutoksia *in vitro*, mutta näitä vaikutuksia ei ole esiintynyt DPP-4:n eston yhteydessä.

Kahdessa tutkimuksessa arvioitiin Januvia-hoidon tehoa ja turvallisuutta ainoana lääkkeenä. Sitagliptiini paransi 100 mg:n annoksina merkittävästi HbA_{1c}-arvoja (muutos plaseboryhmään verrattuna 18 viikon tutkimuksessa -0,60 % ja 24 viikon tutkimuksessa -0,79 %, lähtötason HbA_{1c}-arvo noin 8 % molemmissa tutkimuksissa), plasman glukoosipitoisuuden paastoarvoja ja 2 tunnin kuluttua aterialta mitattuja glukoosiarvoja plaseboon verrattuna. Niiden potilaiden HbA_{1c}-arvo pieneni enemmän, joiden diabetesdiagnoosista oli kulunut vähemmän aikaa (< 3 vuotta) tai joiden HbA_{1c}-lähtöarvo oli suurempi. HbA_{1c}-arvon paranemiseen ei vaikuttanut sukupuoli, ikä, etninen tausta, lähtötason painoindeksi, metabolinen syndrooma tai tavanomainen insuliiniresistenssi-indeksi (HOMA-IR). Molemmissa tutkimuksissa sitagliptiini laski merkittävästi plasman glukoosin paastoarvoja plaseboon verrattuna (18

viikon tutkimuksessa -1,07 mmol/l ja 24 viikon tutkimuksessa -0,88 mmol/l) kolmen viikon kuluttua tehdyssä ensimmäisessä paastoarvojen mittauksessa. Januvia paransi 100 mg:n vuorokausiannoksina merkittävästi tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden beetasolutoimintaa kuvaavia muuttujia. Näitä olivat HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), proinsuliini-insuliini-suhde ja beetasolujen reaktioherkkyyden määrittäminen ateriarasituskokeella (meal tolerance test), jossa näytteet otettiin lyhyin väliajoin. Hypoglykemiaa esiintyi Januviaa saaneilla potilailla samassa määrin kuin plaseboa saaneilla. Sitagliptiinihoitoa saaneiden potilaiden paino ei noussut lähtötasosta kummassakaan tutkimuksessa, sen sijaan plaseboa saaneiden potilaiden paino laski hiukan.

Sitagliptiinin pienennettyjen annosten turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin tutkimuksessa, jossa potilailla oli sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min). Tässä tutkimuksessa sitagliptiinin turvallisuus ja siedettävyys olivat yleisesti samaa luokkaa kuin plasebon. Lisäksi sitagliptiinin aikaansaama HbA_{1c}-arvon ja plasman glukoosipitoisuuden paastoarvon lasku plaseboryhmään verrattuna oli yleisesti samaa luokkaa kuin muissa yhden lääkkeen tutkimuksissa potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali (ks. kohta 5.2). Kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden määrä tutkimuksessa oli liian pieni, jotta sen perusteella olisi voitu osoittaa sitagliptiinin käytön turvallisuus tälle potilasryhmälle.

Januvian tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa myös yhdistelmähoitossa metformiinin kanssa. Yhdessä plasebokontrolloidussa, 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa sitagliptiinia annettiin 100 mg:n annoksina yhdessä metformiinin kanssa, sitagliptiini paransi merkittävästi HbA_{1c}-arvoa (muutos plaseboryhmään verrattuna -0,65 %, keskimääräinen lähtötason HbA_{1c}-arvo noin 8 %), plasman glukoosin paasto- ja aterianjälkeistä arvoa. Plasebokontrolloidussa, 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa sitagliptiinihoito yhdistettiin pioglitatsoniin (175 potilasta sai sitagliptiinia, 178 potilasta plaseboa), sitagliptiini paransi merkittävästi HbA_{1c}-arvoa (muutos plaseboryhmään verrattuna -0,7 %, keskimääräinen lähtötason HbA_{1c}-arvo noin 8 %) ja plasman glukoosin paastoarvoa.

Jopa 24 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa, joissa sitagliptiinia (100 mg) yksin tai yhdessä metformiinin tai PPAR γ -agonistin kanssa annettuna verrattiin plaseboon, hypoglykemiaa raportoitiin esiintyneen 1,2 %:lla sitagliptiinia saaneista ja 0,9 %:lla plaseboa saaneista potilaista.

Yhdessä tutkimuksessa verrattiin Januvian 100 mg:n annoksen tai glipitsidin (sulfonyyliurean) tehoa ja turvallisuutta, kun niitä annettiin metformiinia ainoastaan saaville potilaille, joiden glukoositasapaino ei ollut riittävän hyvin hallinnassa. Tässä tutkimuksessa sitagliptiini oli yhtä tehokas kuin glipitsidi HbA_{1c}-arvon pienentämisessä (keskimääräinen muutos lähtötasoista -0,67 % viikolla 52, lähtötason HbA_{1c}-arvo noin 7,5 % molemmissa ryhmissä). Vertailuryhmässä käytetty keskimääräinen glipitsidiannos oli 10 mg/vrk, ja noin 40 % potilaista tarvitsi glipitsidiannoksen \leq 5 mg/vrk koko tutkimuksen ajan. Niiden potilaiden määrä, jotka keskeyttivät hoidon riittämättömän tehon vuoksi, oli kuitenkin suurempi sitagliptiini- kuin glipitsidiryhmässä. Tässä tutkimuksessa sitagliptiinihoito paransi ja glipitsidihoito heikensi proinsuliini-insuliini-suhdetta, joka kuvaa insuliinin synteessin ja vapautumisen tehokkuutta. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli sitagliptiiniiryhmässä (4,9 %) merkittävästi pienempi kuin glipitsidiryhmässä (32,0 %). Sitagliptiinia saaneiden potilaiden paino laski merkittävästi lähtötasosta (-1,5 kg), kun taas glipitsidiä saaneiden potilaiden paino nousi merkittävästi (+1,1 kg).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun sitagliptiinia annettiin terveille tutkittaville 100 mg:n annoksena suun kautta, sitagliptiini imeytyi nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa (T_{\max} -arvojen mediaani) saavutettiin 1–4 tunnin kuluttua annoksesta, sitagliptiinin keskimääräinen AUC-arvo oli 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, C_{\max} -arvo oli 950 nM. Sitagliptiinin absoluuttinen hyötyosuus on noin 87 %. Samanaikaisesti annettu rasvainen ateria ei vaikuttanut Januvian farmakokinetiikkaan, joten Januvia voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Sitagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni suhteessa annokseen. C_{max} - ja C_{24h} -arvojen annosvastetta ei pystytty toteamaan (C_{max} -arvo suureni hieman enemmän ja C_{24h} -arvo hieman vähemmän kuin annosvasteisesti).

Jakautuminen

Terveille tutkittaville laskimoon annetun 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen sitagliptiinin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 198 litraa. Vain pieni osa sitagliptiinista (38 %) sitoutuu palautuvasti plasman proteiineihin.

Metabolia

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa erittymällä muuttumattomana virtsaan ja vain vähäisessä määrin metaboloitumalla. Noin 79 % sitagliptiinista erittyy muuttumattomana virtsaan.

Suun kautta annetun [^{14}C]-sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 16 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi sitagliptiinin metaboliitteina. Kuutta metaboliittia havaittiin hyvin pieninä määrinä, eikä niillä ole todennäköisesti osuutta sitagliptiinin DPP-4-entsyymien toimintaa estävään vaikutukseen plasmassa. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että sitagliptiinin vähäisestä metaboloitumisesta vastasi ensisijaisesti CYP3A4-entsyymi ja sen ohella CYP2C8-entsyymi.

In vitro -tutkimusten tulokset osoittivat, että sitagliptiini ei ole CYP-isoentsyymien CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eikä 2B6 estäjä, eikä CYP3A4 ja CYP1A2 induktori.

Eliminoituminen

Terveille tutkittaville suun kautta annetun [^{14}C]-sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 100 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen (13 %) tai virtsaan (87 %) viikon kuluessa annoksesta. Näennäinen terminaalinen puoliintumisaika oli suun kautta annetun 100 mg:n sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 12,4 tuntia. Sitagliptiini kumuloituu vain hyvin vähän käytettäessä toistuvaisannoksia. Munuaispuhdistuma oli noin 350 ml/min.

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa erittymällä munuaisten kautta aktiivisen tubulussekreetin välityksellä. Sitagliptiini on ihmisen orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (hOAT-3:n) substraatti, ja tämä proteiini saattaa osallistua sitagliptiinin eliminoitumiseen munuaisissa. Tämän hOAT-3-proteiinin kliinistä merkitystä sitagliptiinin kuljetuksessa ei ole vahvistettu. Sitagliptiini on myös P-glykoproteiinin substraatti, ja myös tämä proteiini saattaa toimia sitagliptiinin eliminoitumisen välittäjänä munuaisissa. Siklosporiini, P-glykoproteiinin estäjä, ei kuitenkaan pienentänyt sitagliptiinin munuaispuhdistumaa. Sitagliptiini ei ole orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2:n (OCT2:n), orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 1:n (OAT1:n) eikä kuljetusproteiinien PEPT1 tai PEPT2 substraatti. Sitagliptiini ei estänyt OAT3-välitteistä ($IC_{50}=160 \mu M$) tai P-glykoproteiinvälitteistä (jopa $250 \mu M$) kuljetusta terapeuttisesti merkityksellisinä plasmapitoisuuksina *in vitro*. Kliinisessä tutkimuksessa sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa, mikä viittaa siihen, että sitagliptiini voi olla P-glykoproteiinin heikko estäjä.

Ominaisuudet eri potilasryhmissä

Sitagliptiinin farmakokinetiikka oli yleisesti samanlainen terveillä tutkittavilla ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Sitagliptiinin pienennetyn annoksen (50 mg) farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa kerta-annostutkimuksessa, jossa eriasteista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita verrattiin terveiden tutkittavien vertailuryhmään. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joiden munuaisten vajaatoiminta luokiteltiin kreatiniinipuhdistuman perusteella lieväksi (50 - < 80 ml/min), kohtalaiseksi (30 - < 50 ml/min) tai vaikeaksi (< 30 ml/min), sekä potilaita, joilla oli hemodialyysiä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD).

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei esiintynyt kliinisesti merkittävää plasman sitagliptiini-pitoisuuden nousua vertailuryhmän terveisiin tutkittaviin verrattuna. Sitagliptiini-pitoisuuden AUC-arvo plasmassa oli kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noin kaksinkertainen ja

vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja hemodialyysihoitoa saavilla ESRD-potilailla noin nelinkertainen terveisiin tutkittaviin verrattuna. Sitagliptiini poistui vähäisessä määrin hemodialyysissä (13,5 % poistui 3–4 tuntia kestäneessä hemodialyysissä, joka alkoi 4 tunnin kuluttua annoksesta). Januvian käyttöä kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mukaan lukien hemodialyysiä tarvitsevat ESRD-potilaat, ei suositella, koska tietoja käytöstä tälle potilasryhmälle on liian vähän (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Januvia-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä eikä kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pughin pistearvo ≤ 9). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin pistearvo > 9) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinisiä kokemuksia. Koska sitagliptiini kuitenkin eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, vaikean maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan sitagliptiinin farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella. Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan. Sitagliptiinin pitoisuus plasmassa oli iäkkäillä (65–80-vuotiailla) tutkittavilla noin 19 % suurempi kuin nuoremmilla.

Lapset

Januviaa ei ole tutkittu lapsipotilaiden hoidossa.

Muut potilasryhmät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen, etnisen taustan eikä painoindeksin (BMI) perusteella. Faasin I tutkimusten farmakokineettisistä tiedoista tehdyn analyysin ja faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella näillä ominaisuuksilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jyrsijöillä havaittiin munuais- ja maksatoksisuutta systeemisellä altistustasolla, joka oli 58-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon, kun taas vaikutukseton altistustaso oli 19-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Rotilla esiintyi etuhampaan epämuodostumia altistustasolla, joka oli 67-kertainen kliiniseen altistustasoon verrattuna; rotilla tehdyssä 14-viikon tutkimuksessa tämän löydöksen vaikutukseton altistustaso oli 58-kertainen. Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tunneta. Koirilla havaittiin ohimeneviä hoitoon liittyviä fyysisiä muutoksia, joista jotkut viittaavat hermotoksisuuteen, kuten suuhengitystä, syljenerityksen lisääntymistä, valkoisia vaahtomaisia oksennuksia, ataksiaa, vapinaa, aktiivisuustason laskua ja/tai selän köyristymistä altistustasolla, joka oli noin 23-kertainen verrattuna kliiniseen altistustasoon. Lisäksi havaittiin histologisesti hyvin vähäistä tai vähäistä luustolihassten surkastumista käytettäessä annoksia, jotka saivat aikaan systeemisen altistuksen, joka oli noin 23-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Näiden löydösten vaikutukseton altistustaso oli 6-kertainen verrattuna kliiniseen altistustasoon.

Prekliinisissä tutkimuksissa sitagliptiinilla ei ole todettu olevan geenitoksisia vaikutuksia. Sitagliptiini ei ollut karsinogeeninen hiirille. Rotilla maksa-adenoomien ja -karsinoomien ilmaantuvuus kasvoi systeemisellä altistustasolla, joka oli 58-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Maksatoksisuuden on osoitettu korreloivan maksakasvainten muodostumiseen rotilla, joten rottien maksakasvainten lisääntyminen johtui todennäköisesti pitkään jatkuneesta maksatoksisuudesta tätä suurta annosta annettaessa. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi (vaikutukseton altistustaso 19-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon) näitä kasvainmuutoksia ei pidetä merkityksellisinä ihmisille.

Kun uros- ja naarasrotille annettiin sitagliptiinia ennen parittelua ja parittelun aikana, ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Pre- ja postnataalisissa kehitystutkimuksissa rotilla sitagliptiini ei aiheuttanut haittavaikutuksia.

Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa havaittiin hoitoon liittyvää vähäistä kylkiluuepämuodostumien (kylkiluiden puuttumisen, hypoplasian ja taipuisuuden) lisääntymistä niiden rottien sikiöillä, joiden systeeminen altistustaso oli yli 29-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Kaniineilla havaittiin emotoksisuutta altistustasolla, joka oli yli 29-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi nämä löydökset eivät viittaa vaaraan ihmisen lisääntymiselle. Sitagliptiini erittyy imettävien rottien maitoon huomattavassa määrin (maito/plasma suhde: 4:1).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

mikrokiteinen selluloosa (E460)
kalsiumvetyfosfaatti, vedetön (E341)
kroskarmelloosinatrium (E468)
magnesiumstearaatti (E470b)
natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste:

polyvinyylialkoholi
makrogoli 3350
talkki (E553b)
titaanidioksidi (E171)
punainen rautaoksidi (E172)
keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkymätön läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC ja alumiini). Pakkauksissa on 14, 28, 56, 84 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia, tai 50x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa, yksittäispakatuissa läpipainopakkausissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Januvia 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää sitagliptiinifosfaattimonohydraattia, joka vastaa 100 mg sitagliptiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Pyöreä, beigenvärisen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "277".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Januvia on tarkoitettu tyyppin 2 diabeteksen hoitoon parantamaan glukoositasapainoa yhdessä metformiinin kanssa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja metformiinilla yksinään.

Tyyppin 2 diabetesta sairastavat potilaat, joilla PPAR γ -agonistin (ts. tiatsolidiinidionin) käyttö on tarkoituksenmukaista: Januvia on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä PPAR γ -agonistin kanssa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja PPAR γ -agonistilla yksinään.

4.2 Annostus ja antotapa

Januvian annos on 100 mg kerran vuorokaudessa. Metformiinin tai PPAR γ -agonistin annos pidetään samana, kun sitagliptiini lisätään hoitoon.

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, hänen on otettava se heti muistaessaan. Samana päivänä ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta.

Januvia voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Januvia-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] \geq 50 ml/min).

Kokemusta Januvian käytöstä kliinisissä tutkimuksissa kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vähän. Siksi Januvian käyttöä tälle potilasryhmälle ei suositella (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä ja kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa. Januvia-hoitoa ei ole tutkittu vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen iän perusteella ei ole tarpeen. Varovaisuutta on noudatettava \geq 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa, koska näiden potilaiden hoidosta on vain vähän turvallisuutta koskevaa tietoa.

Lapsipotilaat

Januvian käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Januviaa ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden eikä diabeettisen ketoasidoosin hoidossa.

Hypoglykemia

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa sitagliptiinia annettiin yksinään ja yhdessä metformiinin tai pioglitatsonin kanssa, hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinihoidon aikana samassa määrin kuin plaseboa saaneilla potilailla. Sitagliptiinin käyttöä ei ole tutkittu riittävästi yhdessä tunnetusti hypoglykemiaa aiheuttavien lääkeaineiden, kuten sulfonyyliureoiden tai insuliinin, kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Januviaa ei tulisi antaa kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska tietoa käytöstä tälle potilasryhmälle on vähän (ks. kohta 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkeaineiden vaikutukset sitagliptiiniin

Alla esitetyt kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten vaara on pieni käytettäessä sitagliptiinia samanaikaisesti muiden lääkeaineiden kanssa.

Metformiini: Metformiini ei muuttanut merkittävästi sitagliptiinin farmakokinetiikkaa tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, kun sitä annettiin toistuvina annoksina 1000 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä 50 mg:n sitagliptiiniannoksen kanssa.

Siklosporiini: Siklosporiinin, voimakkaan P-glykoproteiinin estäjän, vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan selvitettiin yhdessä tutkimuksessa. Kun 100 mg sitagliptiinia ja 600 mg siklosporiinia annettiin samanaikaisesti kerta-annoksina suun kautta, suureni sitagliptiinin AUC-arvo noin 29 % ja C_{max} -arvo noin 68 %. Näiden sitagliptiinin farmakokinetiikassa tapahtuvien muutosten ei katsottu olevan kliinisesti merkittäviä. Myöskään sitagliptiinin munuaispuhdistuma ei muuttunut merkittävästi. Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei siten ole odotettavissa muiden P-glykoproteiinin estäjien kanssa.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että sitagliptiinin vähäisestä metaboliasta vastaa pääasiallisesti CYP3A4-entsyymi yhdessä CYP2C8-entsyymin kanssa. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, metabolialla, myös CYP3A4-välitteisellä metabolialla, on vain vähäinen merkitys sitagliptiinin poistumisessa elimistöstä. Metabolian rooli sitagliptiinin eliminoitumisessa voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Siksi on mahdollista, että voimakkaat CYP3A4:n estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, klaritromysiini) voivat muuttaa sitagliptiinin farmakokinetiikkaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai ESRD-potilailla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty kliinistä tutkimusta, jossa olisi arvioitu voimakkaiden CYP3A4:n estäjien vaikutuksia.

Kuljetusproteiineja koskevat tutkimukset osoittivat *in vitro*, että sitagliptiini on P-glykoproteiinin ja orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (OAT3:n) substraatti. Probenesidi esti sitagliptiinin OAT3-välitteistä kuljetusta *in vitro*, vaikka kliinisesti merkittävien interaktioiden vaaraa pidetään pienenä. OAT3:n estäjien samanaikaista antamista ei ole tutkittu *in vivo*.

Sitagliptiinin vaikutukset muihin lääkeaineisiin

In vitro -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitagliptiini ei estä eikä indusoi CYP450-isoentsyymejä. Kliinisissä tutkimuksissa sitagliptiini ei muuttanut merkittävästi metformiinin, glibenklamidin, simvastatiinin, rosiglitasonin, varfariinin eikä oraalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaa. Tämä osoittaa *in vivo*, että sitagliptiinin yhteisvaikutukset CYP3A4:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n ja orgaanisten kationien kuljettajan (organic cationic transporter, OCT) substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä. Sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa, ja sitagliptiini voi olla P-glykoproteiinin heikko estäjä *in vivo*.

Digoksiini: Sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa. Kun 0,25 mg digoksiinia ja 100 mg Januviaa annettiin samanaikaisesti päivittäin 10 vuorokauden ajan, digoksiinin AUC-arvo plasmassa suureni keskimäärin 11 % ja plasman C_{max}-arvo keskimäärin 18 %. Digoksiiniannoksen muuttamista ei suositella. Potilaita, joilla on digoksiinimyrkytyksen vaara, tulisi kuitenkin seurata, kun sitagliptiinia ja digoksiinia annetaan samanaikaisesti.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Januvian käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoa. Eläinkokeet osoittavat lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla käytettäessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Koska tietoa ei ole, Januviaa ei saa käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö sitagliptiini äidinmaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että sitagliptiini erittyy imettävän emon maitoon. Januviaa ei saa käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin huomioitava, että heitehuimausta ja uneliaisuutta on raportoitu esiintyneen.

4.8 Haittavaikutukset

Yhdeksässä laajassa, jopa kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa yli 2700 potilasta sai Januviaa 100 mg vuorokaudessa yksin tai yhdessä metformiinin, sulfonyyliurean (metformiinin kanssa tai ilman) tai PPAR γ -agonistin kanssa. Näissä tutkimuksissa lääkkeestä johtuviksi arvioitujen haittavaikutusten vuoksi keskeyttäneiden määrä oli sitagliptiinin 100 mg:n vuorokausiannosta käytettäessä 0,8 % ja muita hoitoja käytettäessä 1,5 %. Haittavaikutuksia, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi, ei raportoitu esiintyneen enempää (> 0,2 % ja ero > 1 potilas) sitagliptiinia saaneilla kuin vertailuryhmän potilailla.

YHDISTETTYNÄ METFORMIINIIN

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa annettiin 100 mg sitagliptiinia yhdessä metformiinin kanssa. Tässä tutkimuksessa niiden haittavaikutusten ilmaantuvuus, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi, oli sitagliptiinia/metformiinia saaneilla potilailla 9,3 % ja plaseboa/metformiinia saaneilla potilailla 10,1 %. Haittavaikutuksia, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi ja joita raportoitiin esiintyneen enemmän (> 0,2 % ja ero > 1 potilas) sitagliptiinia kuin plaseboa saaneilla potilailla, ovat:

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Hermosto

Melko harvinainen: uneliaisuus

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi

Melko harvinainen: ylävatsakipu, ripuli

Tutkimukset

Melko harvinainen: alentunut veren glukoosipitoisuus

Vuoden kestäneessä tutkimuksessa, jossa annettiin 100 mg sitagliptiinia yhdessä metformiinin kanssa, niiden haittavaikutusten ilmaantuvuus, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi, oli sitagliptiinia/metformiinia saaneilla potilailla 14,5 % ja sulfonyyliureaa/metformiinia saaneilla potilailla 30,3 %.

Jopa vuoden kestäneissä tutkimuksissa verrattiin sitagliptiinia/metformiinia sulfonyyliureaan/metformiiniin. Näiden tutkimusten yhdistettyjen tulosten mukaan haittavaikutuksia, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi ja joita raportoitiin esiintyneen enemmän (> 0,2 % ja ero > 1 potilas) 100 mg:n sitagliptiiniannosta saaneilla kuin sulfonyyliureaa saaneilla potilailla, ovat:

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: ruokahaluttomuus

Tutkimukset

Melko harvinainen: painon aleneminen

YHDISTETTYNÄ PPAR γ -AGONISTIIN (pioglitatsoni)

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa annettiin 100 mg sitagliptiinia yhdessä pioglitatsonin kanssa, niiden haittavaikutusten ilmaantuvuus, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi, oli sitagliptiinia/pioglitatsonia saaneilla potilailla 9,1 % ja plaseboa/pioglitatsonia saaneilla potilailla 9,0 %. Haittavaikutuksia, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi ja joita raportoitiin esiintyneen enemmän (> 0,2 % ja ero > 1 potilas) Januviaa kuin plaseboa saaneilla potilailla, ovat:

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: hypoglykemia

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ilmavaivat

Yleisoireet

Yleinen: perifeerinen turvotus

Jopa 24 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa, joissa sitagliptiinia 100 mg yksin annettuna verrattiin plaseboon, haittavaikutuksia, jotka arvioitiin lääkkeestä johtuviksi ja joita raportoitiin esiintyneen enemmän (> 0,2 % ja ero > 1 potilas) sitagliptiinia kuin plaseboa saaneilla potilailla, olivat päänsärky, hypoglykemia, ummetus ja heitehuimaus.

Yllä mainittujen, lääkkeestä johtuviksi arvioitujen haittavaikutusten lisäksi raportoitiin haittavaikutuksia, joiden syy-yhteyttä lääkkeeseen ei ollut vahvistettu ja joita esiintyi vähintään 5 %:lla kaikista potilaista ja yleisemmin Januviaa saaneilla potilailla. Näitä olivat ylempien hengitysteiden infektio ja nasofaryngiitti. Lisäksi raportoitiin haittavaikutuksia, joiden syy-yhteyttä lääkkeeseen ei ollut vahvistettu, mutta joita esiintyi yleisemmin Januviaa saaneilla potilailla (ei yltänyt 5 %:n tasolle, mutta ilmaantuvuus oli Januvia-ryhmässä > 0,5 % suurempi kuin vertailuryhmässä). Näitä olivat osteoartriitti ja raajojen särky.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin vähäistä leukosyyttien määrän lisääntymistä (ero plaseboryhmän leukosyyttien määrään verrattuna noin 200 solua/mikrol, lähtötasojen keskiarvo noin 6600 solua/mikrol), mikä johtui neutrofiilien määrän lisääntymisestä. Tämä havainto tehtiin useimmissa mutta ei kaikissa tutkimuksissa. Näillä laboratorioarvojen muutoksilla ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Januvia-hoidon aikana ei havaittu kliinisesti merkittäviä vitaalitoimintojen muutoksia eikä EKG-muutoksia (ei myöskään QTc-ajan muutoksia).

4.9 Yliannostus

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä tutkittavia, sitagliptiini oli yleensä hyvin siedetty jopa 800 mg:n kerta-annoksina. Yhdessä tutkimuksessa 800 mg:n sitagliptiiniannokseen liittyi hyvin vähäinen QTc-ajan piteneminen, jolla ei katsottu olevan kliinistä merkitystä. Yli 800 mg:n annoksista ei ole kokemusta ihmisillä.

Yliannostustapauksissa on perusteltua aloittaa tavanomaiset tukitoimenpiteet, esimerkiksi poistaa imeytymätön lääkeaine ruoansulatuskanavasta, tarkkailla potilaan tilaa (mm. EKG-rekisteröinnin avulla) ja käynnistää tarvittaessa tukihoidotoimenpiteet.

Sitagliptiini poistuu dialyysissä melko vähäisessä määrin. Kliinisissä tutkimuksissa noin 13,5 % annoksesta poistui 3–4 tuntia kestäneen hemodialyysin aikana. Pitkitettyä hemodialyysia voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua. Ei tiedetä, poistuuko sitagliptiini peritoneaalidialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: DPP-4-estäjä, ATC-koodi: A10BH01.

Januvia kuuluu oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden ryhmään, josta käytetään nimeä dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4:n) estäjät. Tällä aineella havaittu glukoositasapainon paraneminen voi johtua aktiivisten inkretiinihormonien pitoisuuksia suurentavasta vaikutuksesta. Inkretiinihormoneja, mukaan lukien glukagonin kaltainen peptidi-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) ja glukoosista riippuva insulintrooppinen peptidi (glucose-dependent insulintropic peptide, GIP), vapautuu suolistosta koko vuorokauden ajan, ja pitoisuudet suurenevät aterioiden jälkeen. Inkretiinit ovat osa endogeenista järjestelmää, joka osallistuu elimistön glukoositasapainon fysiologiseen säätelyyn. Kun veren glukoosipitoisuus on normaali tai suurentunut, GLP-1 ja GIP lisäävät insuliinin tuotantoa ja vapautumista haiman beetasoluista syklisen AMP:n toimintaan perustuvien solunsisäisten signaalin siirtojärjestelmien välityksellä. Tyypin 2 diabeteksen eläinkoemalleissa hoito GLP-1:llä tai DPP-4-estäjillä parantaa beetasolujen reaktioherkkyyttä glukoosiin ja stimuloi insuliinin biosynteesiä ja vapautumista. Insuliinipitoisuuden suurentuessa kudosten glukoosinotto tehostuu. Lisäksi GLP-1 vähentää glukagonin eritystä haiman alfasoluista. Glukagonipitoisuuden pieneneminen ja insuliinipitoisuuden suureminen vähentävät yhdessä maksan glukoosintuotantoa, mikä pienentää veren glukoosipitoisuutta. Kun veren glukoosipitoisuus on alhainen, GLP-1:n ei havaita stimuloivan insuliinin vapautumista eikä estävän glukagonin eritystä. GLP-1 ei heikennä hypoglykemian aiheuttamaa normaalia glukagonivastetta. DPP-4-entsyymi hydrolysoi inkretiinihormonit nopeasti inaktiivisiksi hajoamistuotteiksi, mikä rajoittaa GLP-1:n ja GIP:n vaikutusta. Sitagliptiini estää DPP-4:n aiheuttamaa inkretiinihormonien hydrolyysiä ja lisää siten GLP-1:n ja GIP:n aktiivisten muotojen määrää plasmassa. Suurentamalla aktiivisten inkretiinien pitoisuuksia sitagliptiini lisää insuliinin vapautumista ja pienentää glukagonipitoisuutta glukoosista riippuvasti. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla hyperglykeemisillä potilailla nämä insuliini- ja glukagonipitoisuuksien muutokset pienentävät hemoglobiini A_{1c}-arvoa (HbA_{1c}) ja laskevat glukoosin paasto- ja aterianjälkeisiä arvoja. Sitagliptiini on voimakas ja erittäin selektiivinen DPP-4-entsyymien estäjä, eikä estä tälle läheistä sukua olevien DPP-8- ja DPP-9-entsyymien toimintaa. DPP-8:n tai DPP-9:n estoon on liittynyt toksisia vaikutuksia prekliinisissä eläinkoemalleissa ja immuunitoimintojen muutoksia *in vitro*, mutta näitä vaikutuksia ei ole esiintynyt DPP-4:n eston yhteydessä.

Kahdessa tutkimuksessa arvioitiin Januvia-hoidon tehoa ja turvallisuutta ainoana lääkkeenä. Sitagliptiini paransi 100 mg:n annoksina merkittävästi HbA_{1c}-arvoja (muutos plaseboryhmään verrattuna 18 viikon tutkimuksessa -0,60 % ja 24 viikon tutkimuksessa -0,79 %, lähtötason HbA_{1c}-arvo noin 8 % molemmissa tutkimuksissa), plasman glukoosipitoisuuden paastoarvoja ja 2 tunnin kuluttua aterialta mitattuja glukoosiarvoja plaseboon verrattuna. Niiden potilaiden HbA_{1c}-arvo pieneni enemmän, joiden diabetesdiagnoosista oli kulunut vähemmän aikaa (< 3 vuotta) tai joiden HbA_{1c}-lähtöarvo oli suurempi. HbA_{1c}-arvon paranemiseen ei vaikuttanut sukupuoli, ikä, etninen tausta, lähtötason painoindeksi, metabolinen syndrooma tai tavanomainen insuliiniresistenssi-indeksi (HOMA-IR). Molemmissa tutkimuksissa sitagliptiini laski merkittävästi plasman glukoosin paastoarvoja plaseboon verrattuna (18

viikon tutkimuksessa -1,07 mmol/l ja 24 viikon tutkimuksessa -0,88 mmol/l) kolmen viikon kuluttua tehdyssä ensimmäisessä paastoarvojen mittauksessa. Januvia paransi 100 mg:n vuorokausiannoksina merkittävästi tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden beetasolutoimintaa kuvaavia muuttujia. Näitä olivat HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), proinsuliini-insuliini-suhde ja beetasolujen reaktioherkkyyden määrittäminen ateriarasituskokeella (meal tolerance test), jossa näytteet otettiin lyhyin väliajoin. Hypoglykemiaa esiintyi Januviaa saaneilla potilailla samassa määrin kuin plaseboa saaneilla. Sitagliptiinihoitoa saaneiden potilaiden paino ei noussut lähtötasosta kummassakaan tutkimuksessa, sen sijaan plaseboa saaneiden potilaiden paino laski hiukan.

Sitagliptiinin pienennettyjen annosten turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin tutkimuksessa, jossa potilailla oli sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min). Tässä tutkimuksessa sitagliptiinin turvallisuus ja siedettävyys olivat yleisesti samaa luokkaa kuin plasebon. Lisäksi sitagliptiinin aikaansaama HbA_{1c}-arvon ja plasman glukoosipitoisuuden paastoarvon lasku plaseboryhmään verrattuna oli yleisesti samaa luokkaa kuin muissa yhden lääkkeen tutkimuksissa potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali (ks. kohta 5.2). Kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden määrä tutkimuksessa oli liian pieni, jotta sen perusteella olisi voitu osoittaa sitagliptiinin käytön turvallisuus tälle potilasryhmälle.

Januvian tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa myös yhdistelmähoitossa metformiinin kanssa. Yhdessä plasebokontrolloidussa, 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa sitagliptiinia annettiin 100 mg:n annoksina yhdessä metformiinin kanssa, sitagliptiini paransi merkittävästi HbA_{1c}-arvoa (muutos plaseboryhmään verrattuna -0,65 %, keskimääräinen lähtötason HbA_{1c}-arvo noin 8 %), plasman glukoosin paasto- ja aterianjälkeistä arvoa. Plasebokontrolloidussa, 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa sitagliptiinihoito yhdistettiin pioglitatsoniin (175 potilasta sai sitagliptiinia, 178 potilasta plaseboa), sitagliptiini paransi merkittävästi HbA_{1c}-arvoa (muutos plaseboryhmään verrattuna -0,7 %, keskimääräinen lähtötason HbA_{1c}-arvo noin 8 %) ja plasman glukoosin paastoarvoa.

Jopa 24 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa, joissa sitagliptiinia (100 mg) yksin tai yhdessä metformiinin tai PPAR γ -agonistin kanssa annettuna verrattiin plaseboon, hypoglykemiaa raportoitiin esiintyneen 1,2 %:lla sitagliptiinia saaneista ja 0,9 %:lla plaseboa saaneista potilaista.

Yhdessä tutkimuksessa verrattiin Januvian 100 mg:n annoksen tai glipitsidin (sulfonyyliurean) tehoa ja turvallisuutta, kun niitä annettiin metformiinia ainoastaan saaville potilaille, joiden glukoositasapaino ei ollut riittävän hyvin hallinnassa. Tässä tutkimuksessa sitagliptiini oli yhtä tehokas kuin glipitsidi HbA_{1c}-arvon pienentämisessä (keskimääräinen muutos lähtötasoista -0,67 % viikolla 52, lähtötason HbA_{1c}-arvo noin 7,5 % molemmissa ryhmissä). Vertailuryhmässä käytetty keskimääräinen glipitsidiannos oli 10 mg/vrk, ja noin 40 % potilaista tarvitsi glipitsidiannoksen \leq 5 mg/vrk koko tutkimuksen ajan. Niiden potilaiden määrä, jotka keskeyttivät hoidon riittämättömän tehon vuoksi, oli kuitenkin suurempi sitagliptiini- kuin glipitsidiryhmässä. Tässä tutkimuksessa sitagliptiinihoito paransi ja glipitsidihoito heikensi proinsuliini-insuliini-suhdetta, joka kuvaa insuliinin synteessin ja vapautumisen tehokkuutta. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli sitagliptiiniiryhmässä (4,9 %) merkittävästi pienempi kuin glipitsidiryhmässä (32,0 %). Sitagliptiinia saaneiden potilaiden paino laski merkittävästi lähtötasosta (-1,5 kg), kun taas glipitsidiä saaneiden potilaiden paino nousi merkittävästi (+1,1 kg).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun sitagliptiinia annettiin terveille tutkittaville 100 mg:n annoksena suun kautta, sitagliptiini imeytyi nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa (T_{max} -arvojen mediaani) saavutettiin 1–4 tunnin kuluttua annoksesta, sitagliptiinin keskimääräinen AUC-arvo oli 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, C_{max} -arvo oli 950 nM. Sitagliptiinin absoluuttinen hyötyosuus on noin 87 %. Samanaikaisesti annettu rasvainen ateria ei vaikuttanut Januvian farmakokinetiikkaan, joten Januvia voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Sitagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni suhteessa annokseen. C_{max} - ja C_{24h} -arvojen annosvastetta ei pystytty toteamaan (C_{max} -arvo suureni hieman enemmän ja C_{24h} -arvo hieman vähemmän kuin annosvasteisesti).

Jakautuminen

Terveille tutkittaville laskimoon annetun 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen sitagliptiinin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 198 litraa. Vain pieni osa sitagliptiinista (38 %) sitoutuu palautuvasti plasman proteiineihin.

Metabolia

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa erittymällä muuttumattomana virtsaan ja vain vähäisessä määrin metaboloitumalla. Noin 79 % sitagliptiinista erittyy muuttumattomana virtsaan.

Suun kautta annetun [^{14}C]-sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 16 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi sitagliptiinin metaboliitteina. Kuutta metaboliittia havaittiin hyvin pieninä määrinä, eikä niillä ole todennäköisesti osuutta sitagliptiinin DPP-4-entsyymin toimintaa estävään vaikutukseen plasmassa. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että sitagliptiinin vähäisestä metaboloitumisesta vastasi ensisijaisesti CYP3A4-entsyymi ja sen ohella CYP2C8-entsyymi.

In vitro -tutkimusten tulokset osoittivat, että sitagliptiini ei ole CYP-isoentsyymien CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eikä 2B6 estäjä, eikä CYP3A4 ja CYP1A2 induktori.

Eliminoituminen

Terveille tutkittaville suun kautta annetun [^{14}C]-sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 100 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen (13 %) tai virtsaan (87 %) viikon kuluessa annoksesta. Näennäinen terminaalinen puoliintumisaika oli suun kautta annetun 100 mg:n sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 12,4 tuntia. Sitagliptiini kumuloituu vain hyvin vähän käytettäessä toistuvaisannoksia. Munuaispuhdistuma oli noin 350 ml/min.

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa erittymällä munuaisten kautta aktiivisen tubulussekreetin välityksellä. Sitagliptiini on ihmisen orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (hOAT-3:n) substraatti, ja tämä proteiini saattaa osallistua sitagliptiinin eliminoitumiseen munuaisissa. Tämän hOAT-3-proteiinin kliinistä merkitystä sitagliptiinin kuljetuksessa ei ole vahvistettu. Sitagliptiini on myös P-glykoproteiinin substraatti, ja myös tämä proteiini saattaa toimia sitagliptiinin eliminoitumisen välittäjänä munuaisissa. Siklosporiini, P-glykoproteiinin estäjä, ei kuitenkaan pienentänyt sitagliptiinin munuaispuhdistumaa. Sitagliptiini ei ole orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2:n (OCT2:n), orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 1:n (OAT1:n) eikä kuljetusproteiinien PEPT1 tai PEPT2 substraatti. Sitagliptiini ei estänyt OAT3-välitteistä ($IC_{50}=160 \mu M$) tai P-glykoproteiinvälitteistä (jopa $250 \mu M$) kuljetusta terapeuttisesti merkityksellisinä plasmapitoisuuksina *in vitro*. Kliinisessä tutkimuksessa sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa, mikä viittaa siihen, että sitagliptiini voi olla P-glykoproteiinin heikko estäjä.

Ominaisuudet eri potilasryhmissä

Sitagliptiinin farmakokinetiikka oli yleisesti samanlainen terveillä tutkittavilla ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Sitagliptiinin pienennetyn annoksen (50 mg) farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa kerta-annostutkimuksessa, jossa eriasteista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita verrattiin terveiden tutkittavien vertailuryhmään. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joiden munuaisten vajaatoiminta luokiteltiin kreatiniinipuhdistuman perusteella lieväksi (50 - < 80 ml/min), kohtalaiseksi (30 - < 50 ml/min) tai vaikeaksi (< 30 ml/min), sekä potilaita, joilla oli hemodialyysiä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD).

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei esiintynyt kliinisesti merkittävää plasman sitagliptiiniinipitoisuuden nousua vertailuryhmän terveisiin tutkittaviin verrattuna. Sitagliptiiniinipitoisuuden AUC-arvo plasmassa oli kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noin kaksinkertainen ja

vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja hemodialyysihoitoa saavilla ESRD-potilailla noin nelinkertainen terveisiin tutkittaviin verrattuna. Sitagliptiini poistui vähäisessä määrin hemodialyysissä (13,5 % poistui 3–4 tuntia kestäneessä hemodialyysissä, joka alkoi 4 tunnin kuluttua annoksesta). Januvian käyttöä kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mukaan lukien hemodialyysiä tarvitsevat ESRD-potilaat, ei suositella, koska tietoja käytöstä tälle potilasryhmälle on liian vähän. (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Januvia-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä eikä kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pughin pistearvo ≤ 9). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin pistearvo > 9) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinisiä kokemuksia. Koska sitagliptiini kuitenkin eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, vaikean maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan sitagliptiinin farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella. Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan. Sitagliptiinin pitoisuus plasmassa oli iäkkäillä (65–80-vuotiailla) tutkittavilla noin 19 % suurempi kuin nuoremmilla.

Lapset

Januviaa ei ole tutkittu lapsipotilaiden hoidossa.

Muut potilasryhmät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen, etnisen taustan eikä painoindeksin (BMI) perusteella. Faasin I tutkimusten farmakokineettisistä tiedoista tehdyn analyysin ja faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella näillä ominaisuuksilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jyrsijöillä havaittiin munuais- ja maksatoksisuutta systeemisellä altistustasolla, joka oli 58-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon, kun taas vaikutukseton altistustaso oli 19-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Rotilla esiintyi etuhampaan epämuodostumia altistustasolla, joka oli 67-kertainen kliiniseen altistustasoon verrattuna; rotilla tehdyssä 14-viikon tutkimuksessa tämän löydöksen vaikutukseton altistustaso oli 58-kertainen. Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tunneta. Koirilla havaittiin ohimeneviä hoitoon liittyviä fyysisiä muutoksia, joista jotkut viittaavat hermotoksisuuteen, kuten suuhengitystä, syljenerityksen lisääntymistä, valkoisia vaahtomaisia oksennuksia, ataksiaa, vapinaa, aktiivisuustason laskua ja/tai selän köyristymistä altistustasolla, joka oli noin 23-kertainen verrattuna kliiniseen altistustasoon. Lisäksi havaittiin histologisesti hyvin vähäistä tai vähäistä luustolihassten surkastumista käytettäessä annoksia, jotka saivat aikaan systeemisen altistuksen, joka oli noin 23-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Näiden löydösten vaikutukseton altistustaso oli 6-kertainen verrattuna kliiniseen altistustasoon.

Prekliinisissä tutkimuksissa sitagliptiinilla ei ole todettu olevan geenitoksisia vaikutuksia. Sitagliptiini ei ollut karsinogeeninen hiirille. Rotilla maksa-adenoomien ja -karsinoomien ilmaantuvuus kasvoi systeemisellä altistustasolla, joka oli 58-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Maksatoksisuuden on osoitettu korreloivan maksakasvainten muodostumiseen rotilla, joten rottien maksakasvainten lisääntyminen johtui todennäköisesti pitkään jatkuneesta maksatoksisuudesta tätä suurta annosta annettaessa. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi (vaikutukseton altistustaso 19-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon) näitä kasvainmuutoksia ei pidetä merkityksellisinä ihmisille.

Kun uros- ja naarasrotille annettiin sitagliptiinia ennen parittelua ja parittelun aikana, ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Pre- ja postnataalisissa kehitystutkimuksissa rotilla sitagliptiini ei aiheuttanut haittavaikutuksia.

Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa havaittiin hoitoon liittyvää vähäistä kylkiluuepämuodostumien (kylkiluiden puuttumisen, hypoplasian ja taipuisuuden) lisääntymistä niiden rottien sikiöillä, joiden systeeminen altistustaso oli yli 29-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Kaniineilla havaittiin emotoksisuutta altistustasolla, joka oli yli 29-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi nämä löydökset eivät viittaa vaaraan ihmisen lisääntymiselle. Sitagliptiini erittyi imettävien rottien maitoon huomattavassa määrin (maito/plasma suhde: 4:1).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

mikrokiteinen selluloosa (E460)
kalsiumvetyfosfaatti, vedetön (E341)
kroskarmelloosinatrium (E468)
magnesiumstearaatti (E470b)
natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste:

polyvinyylialkoholi
makrogoli 3350
talkki (E553b)
titaanidioksidi (E171)
punainen rautaoksidi (E172)
keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkymätön läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC ja alumiini). Pakkauksissa on 14, 28, 56, 84 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia, tai 50x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa, yksittäispakatuissa läpipainopakkausissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN
HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Merck Sharp & Dohme SpA
Via Emilia 21
IT-27100 Pavia
Italia

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan täytyy varmistaa, että lääketurvajärjestelmä on käytössä ja toiminnassa, ennen kuin valmiste tuodaan kauppaan ja niin kauan kun valmiste on kaupan.

Riskienhallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltija sitoutuu suorittamaan lääketurvasuunnitelmassa kuvatut tutkimukset ja muut lääketurvatoimintaan liittyvät toimenpiteet.

Päivitetty riskienhallintasuunnitelma tulee toimittaa CHMP:n ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden riskienhallintajärjestelmiä koskevan ohjeiston mukaisesti.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Januvia 25 mg kalvopäällysteisten tablettien ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Januvia 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Sitagliptiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää sitagliptiinfosfaattimonohydraattia, joka vastaa 25 mg sitagliptiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

--

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
50x1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

--

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/0/00/000/000 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/0/00/000/000 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/0/00/000/000 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/0/00/000/000 84 kalvopäällysteistä tablettia
EU/0/00/000/000 98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/0/00/000/000 50x1 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

--

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Januvia 25 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Januvia 25 mg kalvopäällysteisten tablettien läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Januvia 25 mg tabletit
Sitagliptiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Januvia 50 mg kalvopäällysteisten tablettien ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Januvia 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Sitagliptiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää sitagliptiini-fosfaattimonohydraattia, joka vastaa 50 mg sitagliptiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

--

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
50x1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

--

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/0/00/000/000 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/0/00/000/000 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/0/00/000/000 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/0/00/000/000 84 kalvopäällysteistä tablettia
EU/0/00/000/000 98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/0/00/000/000 50x1 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

--

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Januvia 50 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Januvia 50 mg kalvopäällysteisten tablettien läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Januvia 50 mg tabletit
Sitagliptiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Januvia 100 mg kalvopäällysteisten tablettien ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Januvia 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Sitagliptiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää sitagliptiini-fosfaattimonohydraattia, joka vastaa 100 mg sitagliptiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

--

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
50x1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

--

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/0/00/000/000 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/0/00/000/000 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/0/00/000/000 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/0/00/000/000 84 kalvopäällysteistä tablettia
EU/0/00/000/000 98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/0/00/000/000 50x1 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

--

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Januvia 100 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Januvia 100 mg kalvopäällysteisten tablettien läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Januvia 100 mg tabletit
Sitagliptiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Januvia 25 mg kalvopäällysteiset tabletit Sitagliptiini

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Januvia on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Januviaa
3. Miten Januviaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Januvian säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ JANUVIA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Januvia on suun kautta otettava lääke, joka kuuluu DPP-4-estäjiksi (dipeptidyylipeptidaasi 4:n estäjiksi) kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. DPP-4-estäjät alentavat tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden verensokeriarvoja. Tyypin 2 diabetesta kutsutaan myös insuliinista riippumattomaksi diabetes mellitukseksi.

Januvia auttaa nostamaan aterianjälkeisiä insuliinipitoisuuksia ja vähentää elimistön tuottaman sokerin määrää. Se ei todennäköisesti aiheuta liiallista verensokerin laskua, koska Januvia ei vaikuta silloin, kun verensokeri on alhainen.

Lääkärisi on määrännyt Sinulle Januviaa alentamaan verensokeriasi, joka on liian korkea tyypin 2 diabeteksen vuoksi. Januviaa käytetään yhdessä tiettyjen muiden verensokeria alentavien lääkkeiden kanssa, joita jo käytät diabeteksen hoitoon suositellun ruokavalion ja liikuntaohjelman ohella. Lääkärisi määrää Sinulle nyt lisäksi Januviaa, jotta verensokerisi pysyisi hallinnassa.

Mikä on tyypin 2 diabetes?

Tyypin 2 diabetes on sairaus, jossa elimistö ei tuota riittävästi insuliinia ja jossa elimistön tuottama insuliini ei vaikuta niin hyvin kuin sen pitäisi. Elimistö voi myös tuottaa liian paljon sokeria, jolloin sokeria (glukoosia) kertyy vereen. Tämä voi johtaa vakaviin sairauksiin, kuten sydän- tai munuaissairauksiin, sokeuteen tai amputaatioon.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT JANUVIAA

Älä käytä Januviaa

- jos olet allerginen (yliherkkä) sitagliptiinille tai Januvian jollekin muulle aineelle.

Ole erityisen varovainen Januvian suhteen

Kerro lääkärillesi, jos Sinulla on tai on ollut

- tyypin 1 diabetes
- diabeettinen ketoasidoosi (diabeteksen komplikaatio, johon liittyy korkea verensokeri, nopea painon lasku, pahoinvointi tai oksentelu)

- jokin munuaissairaus tai jokin muu sairaus. Jos Sinulla on munuaissairaus, Januvia ei ehkä ole oikea lääke Sinulle.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Januviaa voidaan käyttää yhdessä useimpien muiden lääkkeiden kanssa. Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä rohdosvalmisteita.

Januvian käyttö ruuan ja juoman kanssa

Voit ottaa Januvian ruoan ja juoman kanssa tai tyhjään mahaan.

Raskaus ja imetys

Raskaana olevien tai raskautta suunnittelevien naisten tulisi kysyä neuvoa lääkäriltään ennen Januvian käyttöä. Sinun ei tulisi käyttää Januviaa raskauden aikana.

Ei tiedetä, erittyykö Januvia äidinmaitoon. Sinun ei tulisi käyttää Januviaa, jos imetät tai aiot imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Januvia-hoidon ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita. Autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin huomioitava, että huimausta ja uneliaisuutta on ilmoitettu esiintyneen Januvian käytön yhteydessä.

3. MITEN JANUVIA OTETAAN

Ota Januviaa juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekista, mikäli olet epävarma.

Tavallinen annos on:

- yksi 100 mg:n kalvopäällysteinen tabletti
- kerran vuorokaudessa
- suun kautta.

Lääkärisi määrää Sinulle Januvian kanssa tiettyjä muita verensokeria alentavia lääkkeitä.

Jatka Januvian käyttöä niin kauan kuin lääkärisi on määrännyt, jotta verensokerisi pysyisi paremmin hallinnassa.

Ruokavalio ja liikunta voivat auttaa elimistöäsi käyttämään verensokeria tehokkaammin. On tärkeää, että samalla kun käytät Januviaa, noudatat lääkärisi suosittelemaa ruokavaliota sekä liikunta- ja painonpudotusohjelmaa.

Jos otat enemmän Januviaa kuin Sinun pitäisi

Jos otat Januviaa enemmän kuin Sinulle on määrätty, ota heti yhteys lääkäriisi.

Jos unohdat ottaa Januviaa

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti muistaessasi. Jos huomaat unohtaneesi ottaa annoksen vasta kun on aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin ja palaa takaisin normaaliin aikatauluun. Älä ota kaksinkertaista Januvia-annosta.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Januvia voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

- Yleiset haittavaikutukset (alle yhdellä 10:stä mutta vähintään yhdellä 100 potilaasta).

- Melko harvinaiset haittavaikutukset (alle yhdellä 100:sta mutta vähintään yhdellä 1000 potilaasta).

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia Januvian ja metformiinin käytön aikana:

Yleinen: pahoinvointi

Melko harvinainen: painon lasku, ruokahaluttomuus, vatsakipu, ripuli, alhainen verensokeri, uneliaisuus.

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia Januvian ja pioglitatsonin käytön aikana:

Yleinen: alhainen verensokeri ja ilmavaivat. Lisäksi jotkut potilaat ovat ilmoittaneet jalkojen turvotuksesta Januvian ja pioglitatsonin käytön yhteydessä. Näitä haittavaikutuksia voidaan havaita sitagliptiinin ja minkä tahansa glitatsonin (esim. rosiglitatsonin) käytön yhteydessä.

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia pelkästään Januviaa käytettäessä:

Yleinen: alhainen verensokeri, päänsärky

Melko harvinainen: huimaus, ummetus.

Lisäksi jotkut potilaat ovat ilmoittaneet seuraavista haittavaikutuksista Januvian käytön yhteydessä:

Yleinen: ylempien hengitysteiden tulehdus, tukkoinen tai vuotava nenä ja kurkkukipu, nivelrikko, käsivarsien ja säärien kipu.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. JANUVIAN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy apteekista käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Januvia sisältää

- Vaikuttava aine on sitagliptiini. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää sitagliptiinifosfaattimonohydraattia, joka vastaa 25 mg:a sitagliptiinia.
- Muut aineet ovat: mikrokiteinen selluloosa (E460), vedetön kalsiumvetyfosfaatti (E341), kroskarmelloosinatrium (E468), magnesiumstearaatti (E470b) ja natriumstearyylifumaraatti.
- Tabletin kalvopäällyste sisältää: polyvinyylialkoholia, makrogolia 3350, talkkia (E553b), titaanidioksidia (E171), punaista rautaoksidia (E172) ja keltaista rautaoksidia (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Pyöreä, vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "221".

Läpinäkymätön läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC ja alumiini). Pakkauksissa on 14, 28, 56, 84 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia, tai 50x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa, yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

Valmistaja:

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
Via Emilia, 21
27100 – Pavia
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge/Belgisch bijhuis
Tél/Tel: +32 (0) 2 373 42 11
MSDBelgium_info@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge
Tél: +32 (0) 2 373 42 11
MSDBelgium_info@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3740
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme, IDEA, Inc.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

A.M.Mangion Ltd.
Tel: +356 2540 2600
medinfo_mt@merck.com

Danmark

Merck Sharp & Dohme
Tlf: +45 43 28 77 66
januvia@msd.dk

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: +31 (0) 23 5153153
msdbvnl@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: +49 (0) 89 4561 2612
Infocenter@msd.de

Norge

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 613 9750
msdeesti@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme G.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Ελλάδα

BIANEΞ A.E
Τηλ: +3 0210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

Polska

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
Januvia@msd.es

France

Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret
Tél: +33 (0) 1 47 54 87 00
contact@msd-france.com

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998771
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Merck Sharp & Dohme Ísland ehf.
Sími: +354 520 8600
ISmail@merck.com

Italia

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme (Middle East) Limited. Τηλ: +357 22866700
info_cyprus@merck.com

Latvija

SIA “Merck Sharp & Dohme Latvija”.
Tel: +371 7364 224
msd_lv@merck.com.

Lietuva

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc. Tel.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 8 626 1400
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp and Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medinfo_uk@merck.com

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>.

PAKKAUSSELOSTE

Januvia 50 mg kalvopäällysteiset tabletit Sitagliptiini

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Januvia on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Januviaa
3. Miten Januviaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Januvian säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ JANUVIA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Januvia on suun kautta otettava lääke, joka kuuluu DPP-4-estäjiksi (dipeptidyylipeptidaasi 4:n estäjiksi) kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. DPP-4-estäjät alentavat tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden verensokeriarvoja. Tyypin 2 diabetesta kutsutaan myös insuliinista riippumattomaksi diabetes mellitukseksi.

Januvia auttaa nostamaan aterianjälkeisiä insuliinipitoisuuksia ja vähentää elimistön tuottaman sokerin määrää. Se ei todennäköisesti aiheuta liiallista verensokerin laskua, koska Januvia ei vaikuta silloin, kun verensokeri on alhainen.

Lääkärisi on määrännyt Sinulle Januviaa alentamaan verensokeriasi, joka on liian korkea tyypin 2 diabeteksen vuoksi. Januviaa käytetään yhdessä tiettyjen muiden verensokeria alentavien lääkkeiden kanssa, joita jo käytät diabeteksen hoitoon suositellun ruokavalion ja liikuntaohjelman ohella. Lääkärisi määrää Sinulle nyt lisäksi Januviaa, jotta verensokerisi pysyisi hallinnassa.

Mikä on tyypin 2 diabetes?

Tyypin 2 diabetes on sairaus, jossa elimistö ei tuota riittävästi insuliinia ja jossa elimistön tuottama insuliini ei vaikuta niin hyvin kuin sen pitäisi. Elimistö voi myös tuottaa liian paljon sokeria, jolloin sokeria (glukoosia) kertyy vereen. Tämä voi johtaa vakaviin sairauksiin, kuten sydän- tai munuaissairauksiin, sokeuteen tai amputaatioon.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT JANUVIAA

Älä käytä Januviaa

- jos olet allerginen (yliherkkä) sitagliptiinille tai Januvian jollekin muulle aineelle.

Ole erityisen varovainen Januvian suhteen

Kerro lääkärillesi, jos Sinulla on tai on ollut

- tyypin 1 diabetes
- diabeettinen ketoasidoosi (diabeteksen komplikaatio, johon liittyy korkea verensokeri, nopea painon lasku, pahoinvointi tai oksentelu)

- jokin munuaissairaus tai jokin muu sairaus. Jos Sinulla on munuaissairaus, Januvia ei ehkä ole oikea lääke Sinulle.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Januviaa voidaan käyttää yhdessä useimpien muiden lääkkeiden kanssa. Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä rohdosvalmisteita.

Januvian käyttö ruuan ja juoman kanssa

Voit ottaa Januvian ruoan ja juoman kanssa tai tyhjään mahaan.

Raskaus ja imetys

Raskaana olevien tai raskautta suunnittelevien naisten tulisi kysyä neuvoa lääkäriltään ennen Januvian käyttöä. Sinun ei tulisi käyttää Januviaa raskauden aikana.

Ei tiedetä, erittyykö Januvia äidinmaitoon. Sinun ei tulisi käyttää Januviaa, jos imetät tai aiot imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Januvia-hoidon ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita. Autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin huomioitava, että huimausta ja uneliaisuutta on ilmoitettu esiintyneen Januvian käytön yhteydessä.

3. MITEN JANUVIA OTETAAN

Ota Januviaa juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekista, mikäli olet epävarma.

Tavallinen annos on:

- yksi 100 mg:n kalvopäällysteinen tabletti
- kerran vuorokaudessa
- suun kautta.

Lääkärisi määrää Sinulle Januvian kanssa tiettyjä muita verensokeria alentavia lääkkeitä.

Jatka Januvian käyttöä niin kauan kuin lääkärisi on määrännyt, jotta verensokerisi pysyisi paremmin hallinnassa.

Ruokavalio ja liikunta voivat auttaa elimistöäsi käyttämään verensokeria tehokkaammin. On tärkeää, että samalla kun käytät Januviaa, noudatat lääkärisi suosittelemaa ruokavaliota sekä liikunta- ja painonpudotusohjelmaa.

Jos otat enemmän Januviaa kuin Sinun pitäisi

Jos otat Januviaa enemmän kuin Sinulle on määrätty, ota heti yhteys lääkäriisi.

Jos unohdat ottaa Januviaa

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti muistaessasi. Jos huomaat unohtaneesi ottaa annoksen vasta kun on aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin ja palaa takaisin normaaliin aikatauluun. Älä ota kaksinkertaista Januvia-annosta.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Januvia voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

- Yleiset haittavaikutukset (alle yhdellä 10:stä mutta vähintään yhdellä 100 potilaasta).

- Melko harvinaiset haittavaikutukset (alle yhdellä 100:sta mutta vähintään yhdellä 1000 potilaasta).

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia Januvian ja metformiinin käytön aikana:

Yleinen: pahoinvointi

Melko harvinainen: painon lasku, ruokahaluttomuus, vatsakipu, ripuli, alhainen verensokeri, uneliaisuus.

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia Januvian ja pioglitatsonin käytön aikana:

Yleinen: alhainen verensokeri ja ilmavaivat. Lisäksi jotkut potilaat ovat ilmoittaneet jalkojen turvotuksesta Januvian ja pioglitatsonin käytön yhteydessä. Näitä haittavaikutuksia voidaan havaita sitagliptiinin ja minkä tahansa glitatsonin (esim. rosiglitatsonin) käytön yhteydessä.

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia pelkästään Januviaa käytettäessä:

Yleinen: alhainen verensokeri, päänsärky

Melko harvinainen: huimaus, ummetus.

Lisäksi jotkut potilaat ovat ilmoittaneet seuraavista haittavaikutuksista Januvian käytön yhteydessä:

Yleinen: ylempien hengitysteiden tulehdus, tukkoinen tai vuotava nenä ja kurkkukipu, nivelrikko, käsivarsien ja säärien kipu.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. JANUVIAN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy apteekista käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Januvia sisältää

- Vaikuttava aine on sitagliptiini. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää sitagliptiinifosfaattimonohydraattia, joka vastaa 50 mg:a sitagliptiinia.
- Muut aineet ovat: mikrokiteinen selluloosa (E460), vedetön kalsiumvetyfosfaatti (E341), kroskarmelloosinatrium (E468), magnesiumstearaatti (E470b) ja natriumstearyylifumaraatti.
- Tabletin kalvopäällyste sisältää: polyvinyylialkoholia, makrogolia 3350, talkkia (E553b), titaanidioksidia (E171), punaista rautaoksidia (E172) ja keltaista rautaoksidia (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Pyöreä, vaaleanbeigen värinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "112".

Läpinäkymätön läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC ja alumiini). Pakkauksissa on 14, 28, 56, 84 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia, tai 50x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa, yksittäispakatuissa läpipainopakkausissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

Valmistaja:

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
Via Emilia, 21
27100 – Pavia
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge/Belgisch bijhuis
Tél/Tel: +32 (0) 2 373 42 11
MSDBelgium_info@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge
Tél: +32 (0) 2 373 42 11
MSDBelgium_info@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3740
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme, IDEA, Inc.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

A.M.Mangion Ltd.
Tel: +356 2540 2600
medinfo_mt@merck.com

Danmark

Merck Sharp & Dohme
Tlf: +45 43 28 77 66
januvia@msd.dk

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: +31 (0) 23 5153153
msdbvnl@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: +49 (0) 89 4561 2612
Infocenter@msd.de

Norge

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 613 9750
msdeesti@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme G.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Ελλάδα

BIANEΞ A.E
Τηλ: +3 0210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

Polska

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
Januvia@msd.es

France

Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret
Tél: +33 (0) 1 47 54 87 00
contact@msd-france.com

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998771
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Merck Sharp & Dohme Ísland ehf.
Sími: +354 520 8600
ISmail@merck.com

Italia

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme (Middle East) Limited. Τηλ: +357 22866700
info_cyprus@merck.com

Latvija

SIA “Merck Sharp & Dohme Latvija”.
Tel: +371 7364 224
msd_lv@merck.com.

Lietuva

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc. Tel.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 8 626 1400
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp and Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medinfo_uk@merck.com

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.emea.europa.eu/>.

PAKKAUSSELOSTE

Januvia 100 mg kalvopäällysteiset tabletit Sitagliptiini

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Januvia on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Januviaa
3. Miten Januviaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Januvian säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ JANUVIA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Januvia on suun kautta otettava lääke, joka kuuluu DPP-4-estäjiksi (dipeptidyylipeptidaasi 4:n estäjiksi) kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. DPP-4-estäjät alentavat tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden verensokeriarvoja. Tyypin 2 diabetesta kutsutaan myös insuliinista riippumattomaksi diabetes mellitukseksi.

Januvia auttaa nostamaan aterianjälkeisiä insuliinipitoisuuksia ja vähentää elimistön tuottaman sokerin määrää. Se ei todennäköisesti aiheuta liiallista verensokerin laskua, koska Januvia ei vaikuta silloin, kun verensokeri on alhainen.

Lääkärisi on määrännyt Sinulle Januviaa alentamaan verensokeriasi, joka on liian korkea tyypin 2 diabeteksen vuoksi. Januviaa käytetään yhdessä tiettyjen muiden verensokeria alentavien lääkkeiden kanssa, joita jo käytät diabeteksen hoitoon suositellun ruokavalion ja liikuntaohjelman ohella. Lääkärisi määrää Sinulle nyt lisäksi Januviaa, jotta verensokerisi pysyisi hallinnassa.

Mikä on tyypin 2 diabetes?

Tyypin 2 diabetes on sairaus, jossa elimistö ei tuota riittävästi insuliinia ja jossa elimistön tuottama insuliini ei vaikuta niin hyvin kuin sen pitäisi. Elimistö voi myös tuottaa liian paljon sokeria, jolloin sokeria (glukoosia) kertyy vereen. Tämä voi johtaa vakaviin sairauksiin, kuten sydän- tai munuaissairauksiin, sokeuteen tai amputaatioon.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT JANUVIAA

Älä käytä Januviaa

- jos olet allerginen (yliherkkä) sitagliptiinille tai Januvian jollekin muulle aineelle.

Ole erityisen varovainen Januvian suhteen

Kerro lääkärillesi, jos Sinulla on tai on ollut

- tyypin 1 diabetes
- diabeettinen ketoasidoosi (diabeteksen komplikaatio, johon liittyy korkea verensokeri, nopea painon lasku, pahoinvointi tai oksentelu)

- jokin munuaissairaus tai jokin muu sairaus. Jos Sinulla on munuaissairaus, Januvia ei ehkä ole oikea lääke Sinulle.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Januviaa voidaan käyttää yhdessä useimpien muiden lääkkeiden kanssa. Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä rohdosvalmisteita.

Januvian käyttö ruuan ja juoman kanssa

Voit ottaa Januvian ruoan ja juoman kanssa tai tyhjään mahaan.

Raskaus ja imetys

Raskaana olevien tai raskautta suunnittelevien naisten tulisi kysyä neuvoja lääkäriltään ennen Januvian käyttöä. Sinun ei tulisi käyttää Januviaa raskauden aikana.

Ei tiedetä, erittyykö Januvia äidinmaitoon. Sinun ei tulisi käyttää Januviaa, jos imetät tai aiot imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Januvia-hoidon ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita. Autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin huomioitava, että huimausta ja uneliaisuutta on ilmoitettu esiintyneen Januvian käytön yhteydessä.

3. MITEN JANUVIA OTETAAN

Ota Januviaa juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekista, mikäli olet epävarma.

Tavallinen annos on:

- yksi 100 mg:n kalvopäällysteinen tabletti
- kerran vuorokaudessa
- suun kautta.

Lääkärisi määrää Sinulle Januvian kanssa tiettyjä muita verensokeria alentavia lääkkeitä.

Jatka Januvian käyttöä niin kauan kuin lääkärisi on määrännyt, jotta verensokerisi pysyisi paremmin hallinnassa.

Ruokavalio ja liikunta voivat auttaa elimistöäsi käyttämään verensokeria tehokkaammin. On tärkeää, että samalla kun käytät Januviaa, noudatat lääkärisi suosittelemaa ruokavaliota sekä liikunta- ja painonpudotusohjelmaa.

Jos otat enemmän Januviaa kuin Sinun pitäisi

Jos otat Januviaa enemmän kuin Sinulle on määrätty, ota heti yhteys lääkäriisi.

Jos unohdat ottaa Januviaa

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti muistaessasi. Jos huomaat unohtaneesi ottaa annoksen vasta kun on aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin ja palaa takaisin normaaliin aikatauluun. Älä ota kaksinkertaista Januvia-annosta.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Januvia voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

- Yleiset haittavaikutukset (alle yhdellä 10:stä mutta vähintään yhdellä 100 potilaasta).

- Melko harvinaiset haittavaikutukset (alle yhdellä 100:sta mutta vähintään yhdellä 1000 potilaasta).

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia Januvian ja metformiinin käytön aikana:

Yleinen: pahoinvointi

Melko harvinainen: painon lasku, ruokahaluttomuus, vatsakipu, ripuli, alhainen verensokeri, uneliaisuus.

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia Januvian ja pioglitatsonin käytön aikana:

Yleinen: alhainen verensokeri ja ilmavaivat. Lisäksi jotkut potilaat ovat ilmoittaneet jalkojen turvotuksesta Januvian ja pioglitatsonin käytön yhteydessä. Näitä haittavaikutuksia voidaan havaita sitagliptiinin ja minkä tahansa glitatsonin (esim. rosiglitatsonin) käytön yhteydessä.

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia pelkästään Januviaa käytettäessä:

Yleinen: alhainen verensokeri, päänsärky

Melko harvinainen: huimaus, ummetus.

Lisäksi jotkut potilaat ovat ilmoittaneet seuraavista haittavaikutuksista Januvian käytön yhteydessä:

Yleinen: ylempien hengitysteiden tulehdus, tukkoinen tai vuotava nenä ja kurkkukipu, nivelrikko, käsivarsien ja säärien kipu.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. JANUVIAN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy apteekista käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Januvia sisältää

- Vaikuttava aine on sitagliptiini. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää sitagliptiinifosfaattimonohydraattia, joka vastaa 100 mg:a sitagliptiinia.
- Muut aineet ovat: mikrokiteinen selluloosa (E460), vedetön kalsiumvetyfosfaatti (E341), kroskarmelloosinatrium (E468), magnesiumstearaatti (E470b) ja natriumstearyylifumaraatti.
- Tabletin kalvopäällyste sisältää: polyvinyylialkoholia, makrogolia 3350, talkkia (E553b), titaanidioksidia (E171), punaista rautaoksidia (E172) ja keltaista rautaoksidia (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Pyöreä, beigen värinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "277".

Läpinäkymätön läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC ja alumiini). Pakkauksissa on 14, 28, 56, 84 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia, tai 50x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa, yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

Valmistaja:

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
Via Emilia, 21
27100 – Pavia
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge/Belgisch bijhuis
Tél/Tel: +32 (0) 2 373 42 11
MSDBelgium_info@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge
Tél: +32 (0) 2 373 42 11
MSDBelgium_info@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3740
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme, IDEA, Inc.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

A.M.Mangion Ltd.
Tel: +356 2540 2600
medinfo_mt@merck.com

Danmark

Merck Sharp & Dohme
Tlf: +45 43 28 77 66
januvia@msd.dk

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: +31 (0) 23 5153153
msdbvnl@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: +49 (0) 89 4561 2612
Infocenter@msd.de

Norge

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 613 9750
msdeesti@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme G.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Ελλάδα

BIANEΕ A.E
Τηλ: +3 0210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

Polska

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
Januvia@msd.es

France

Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret
Tél: +33 (0) 1 47 54 87 00
contact@msd-france.com

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998771
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Merck Sharp & Dohme Ísland ehf.
Sími: +354 520 8600
ISmail@merck.com

Italia

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme (Middle East) Limited. Τηλ: +357 22866700
info_cyprus@merck.com

Latvija

SIA “Merck Sharp & Dohme Latvija”.
Tel: +371 7364 224
msd_lv@merck.com.

Lietuva

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc. Tel.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 8 626 1400
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp and Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medinfo_uk@merck.com

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>.