

## PREPARATOMTALE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Januvia 100 mg filmdrasjerte tablett

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder sitagliptinfosfatmonohydrat, som tilsvarer 100 mg sitagliptin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

### 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett)

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

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

*Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 er Januvia indisert for å bedre glykemisk kontroll:*

som **monoterapi**

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

som **oral kombinasjonsbehandling** med

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

som **trippele oral behandling** i kombinasjon med

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

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

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

### Dosering

Dosen av Januvia er 100 mg en gang daglig. Når Januvia brukes i kombinasjon med metformin og/eller en PPAR $\gamma$ -agonist, bør dosen av metformin og/eller PPAR $\gamma$ -agonisten opprettholdes, og Januvia bør gis samtidig.

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

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

### Spesielle populasjoner

#### *Redusert nyrefunksjon*

Hos pasienter med mild redusert nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl]  $\geq 50$  ml/min) er det ikke nødvendig å justere dosen av Januvia.

I kliniske studier med Januvia er erfaring hos pasienter med moderat eller alvorlig redusert nyrefunksjon begrenset. Derfor anbefales ikke bruk av Januvia i denne pasientpopulasjonen (se pkt. 5.2).

#### *Redusert leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat redusert leverfunksjon. Januvia er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon.

#### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig på grunnlag av alder. Det foreligger begrensede sikkerhetsdata hos pasienter  $\geq 75$  år, og det må derfor utvises forsiktighet.

#### *Pediatrisk populasjon*

Januvia er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

### Administrasjonsmåte

Januvia kan tas med eller uten mat.

## 4.3 Kontraindikasjoner

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

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

### Generelt

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

### Pankreatitt

Etter markedsføring har akutt pankreatitt blitt spontant rapportert som bivirkning. Pasienter må bli informert om karakteristiske symptomer på akutt pankreatitt: vedvarende alvorlige magesmerter. Etter avsluttet behandling med sitagliptin (med eller uten støttebehandling) har det blitt observert at pankreatitten går over, men veldig sjeldene tilfeller av nekrotiserende eller blødende pankreatitt og/eller død har blitt rapportert. Hvis pankreatitt mistenkes må behandling med Januvia og andre potensielle mistenkte legemidler avsluttes.

### Hypoglykemi ved kombinasjonsbehandling med andre antihyperglykemiske legemidler

I kliniske studier hvor Januvia ble gitt som monoterapi og som en del av kombinasjonsbehandling med preparater som ikke er kjent for å forårsake hypoglykemi (f. eks. metformin og/eller en

PPAR $\gamma$ -agonist), var hyppighet av hypoglykemi som ble rapportert for sitagliptin tilsvarende som for pasienter som fikk placebo. Når sitagliptin ble gitt i tillegg til et sulfonylureapreparat eller insulin, økte forekomsten av hypoglykemi i forhold til placebo (se pkt. 4.8). Derfor bør en lavere dose av sulfonylureapreparatet eller insulin overveies for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.2).

#### Redusert nyrefunksjon

Pasienter med moderat til alvorlig redusert nyrefunksjon bør ikke behandles med Januvia på grunn av begrenset erfaring (se pkt. 5.2).

#### Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner hos pasienter behandlet med Januvia er rapportert etter markedsføring. Disse reaksjonene inkluderer anafylaksi, angioødem, grov avskalling av huden inklusiv Stevens-Johnson syndrom. Disse reaksjonene inntraff i løpet av de tre første månedene etter initiering av behandling med Januvia og i noen tilfeller etter den første dosen. Ved mistanke om en overfølsomhetsreaksjon, avslutt behandlingen med Januvia, vurder andre potensielle årsaker for hendelsen og initiere alternativ behandling for diabetes (se pkt. 4.8).

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Effekter av andre legemidler på sitagliptin

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

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

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

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

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

#### Effekter av sitagliptin på andre legemidler

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

Sitagliptin hadde en liten effekt på plasmakonsentrasjonen til digoksin og kan være en mild hemmer av p-glykoprotein *in vivo*.

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

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

##### Amming

Det er ikke kjent hvorvidt sitagliptin utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist at sitagliptin utskilles i morsmelk. Januvia bør ikke brukes av kvinner som ammer.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

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

#### **4.8 Bivirkninger**

I 11 store kliniske studier med opptil to års varighet ble over 3200 pasienter behandlet med Januvia 100 mg daglig alene eller i kombinasjon med metformin, et sulfonylureapreparat (med eller uten metformin), insulin (med eller uten metformin), eller et PPAR $\gamma$ -preparat (med eller uten metformin). I en samlet analyse av 9 av disse studiene var seponeringsraten på grunn av antatte legemiddelrelaterte bivirkninger 0,8 % med 100 mg daglig og 1,5 % med andre behandlinger. Ingen antatte legemiddelrelaterte bivirkninger ble rapportert hyppigere hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin ( $>0,2$  % og forskjell  $>1$  pasient), enn hos pasienter som ble behandlet i kontrollgruppene. I en ytterligere kombinasjonsstudie med et PPAR $\gamma$ -preparat (rosiglitazon) og metformin ble ingen pasienter tatt ut av studie på grunn av antatte legemiddelrelaterte bivirkninger.

Følgende antatte legemiddelrelaterte bivirkninger ble rapportert hyppigere hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin ( $>0,2$  % og forskjell  $>1$  pasient), enn hos pasienter som ble behandlet med placebo er listet opp under etter organklasser og frekvens: Frekvensene er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $<1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10000$  til  $<1/1000$ ) og svært sjeldne ( $<1/10000$ ).

**Tabell 1 Bivirkningsfrekvens identifisert fra placebokontrollerte kliniske studier**

Bivirkninger	Bivirkningsfrekvens ved behandlingsregime					
	Sitagliptin med metformin <sup>1</sup>	Sitagliptin med sulfonyl-urea <sup>2</sup>	Sitagliptin med et sulfonyl-urea og metformin <sup>3</sup>	Sitagliptin med et PPAR $\gamma$ -preparat (pioglitazon) <sup>4</sup>	Sitagliptin med et PPAR $\gamma$ -preparat (rosiglitazon) og metformin <sup>5</sup>	Sitagliptin med insulin (+/-) metformin <sup>6</sup>
Tidspunkt	Uke 24	Uke 24	Uke 24	Uke 24	Uke 18	Uke 24
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>						
influenza						Vanlige
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>						
hypoglykemi*		Vanlige	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige
<b>Nevrologiske sykdommer</b>						
hodepine					Vanlige	Vanlige
somnolens	Mindre vanlige					
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>						
diaré	Mindre vanlige				Vanlige	
tørr munn						Mindre vanlige
kvalme	Vanlige					
flatulens				Vanlige		
forstoppelse			Vanlige			Mindre vanlige
smerte i øvre abdomen	Mindre vanlige					
oppkast					Vanlige	
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>						
perifert ødem				Vanlige	Vanlige <sup>†</sup>	
<b>Undersøkelser</b>						
reduksjon i blodglukose	Mindre vanlige					

\* I kliniske studier med Januvia som monoterapi og sitagliptin som en del av kombinasjonsbehandling med metformin og/eller et PPAR $\gamma$ -preparat, var hyppigheten av hypoglykemi som ble rapportert med sitagliptin lik hyppigheten hos pasienter som tok placebo.

<sup>1</sup> I denne placebokontrollerte 24-ukers studien med sitagliptin 100 mg en gang daglig i kombinasjon med metformin var forekomsten av antatte legemiddelrelaterte bivirkninger hos pasienter som fikk sitagliptin/metformin, sammenlignet med pasienter som fikk placebo/metformin, henholdsvis 9,3 % og 10,1 %.

I en ettårig tilleggsstudie med sitagliptin 100 mg en gang daglig i kombinasjon med metformin var insidensen av antatte legemiddelrelaterte bivirkninger hos pasienter som fikk sitagliptin/metformin, sammenlignet med pasienter som fikk sulfonylurea/metformin, henholdsvis 14,5 % og 30,3 %.

I kombinerte ("pooled") studier med opptil ett års varighet som sammenlignet sitagliptin/metformin med et sulfonylureapreparat/metformin, ble følgende antatte legemiddelrelaterte bivirkninger rapportert hyppigere hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin 100 mg (>0,2 % og forskjell > 1 pasient), enn hos pasienter som ble behandlet med sulfonylureapreparatet: anoreksi (Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer, frekvens mindre vanlige) og vekttap (Undersøkelser, frekvens mindre vanlige).

- <sup>2</sup> I denne 24-ukers studien med sitagliptin 100 mg en gang daglig i kombinasjon med glimepirid var forekomsten av antatte legemiddelrelaterte bivirkninger hos pasienter som fikk kombinasjonen sitagliptin/glimepirid sammenlignet med pasienter som fikk placebo/glimepirid, henholdsvis 11,3 % og 6,6 %.
- <sup>3</sup> I denne 24-ukers studien med sitagliptin 100 mg en gang daglig i kombinasjon med glimepirid og metformin var forekomsten av antatte legemiddelrelaterte bivirkninger hos pasienter som fikk sitagliptin i kombinasjon med glimepirid/metformin sammenlignet med pasienter som fikk placebo i kombinasjon med glimepirid/metformin, henholdsvis 18,1 % og 7,1 %.
- <sup>4</sup> I denne 24-ukers studien med kombinasjonen sitagliptin 100 mg en gang daglig og pioglitazon, var forekomsten av antatte legemiddelrelaterte bivirkninger hos pasienter som fikk kombinasjonen sitagliptin/pioglitazon, sammenlignet med pasienter som fikk placebo/pioglitazon, henholdsvis 9,1 % og 9,0 %.
- <sup>5</sup> I denne studien med sitagliptin 100 mg en gang daglig i kombinasjon med rosiglitazon og metformin, som ble videreført i 54 uker, var forekomsten av antatte legemiddelrelaterte bivirkninger hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin i kombinasjon med rosiglitazon/metformin sammenlignet med placebo kombinasjonen henholdsvis 15,3 % og 10,9 %. Andre legemiddelrelaterte bivirkninger ble i uke 54-analysen (frekvens vanlige) rapportert hyppigere hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin-kombinasjonen (>0,2 % og forskjell >1 pasient) enn hos pasienter som ble behandlet med placebo-kombinasjonen: hodepine, hoste, oppkast, hypoglykemi, soppinfeksjon i huden, infeksjoner i øvre luftveier.
- <sup>6</sup> I denne 24-ukers studien med sitagliptin 100 mg en gang daglig i tillegg til insulinbehandling (med eller uten metformin) var forekomsten av antatt legemiddelrelaterte bivirkninger hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin/insulin (med eller uten metformin) sammenlignet med behandlingen med placebo/insulin (med eller uten metformin) henholdsvis 15,5 % og 8,5 %. I denne studien avbrøt 0,9 % av pasientene som ble behandlet med sitagliptin/insulin og 0,0 % av pasientene som ble behandlet med placebo/insulin, behandlingen på grunn av bivirkninger som ble antatt å være legemiddelrelaterte.

I monoterapistudier med opptil 24-ukers varighet der sitagliptin 100 mg en gang daglig ble sammenlignet med placebo, er i tillegg følgende antatte legemiddelrelaterte bivirkninger rapportert hyppigere hos pasienter som ble behandlet med sitagliptin (>0,2 % og forskjell >1 pasient), enn hos pasienter som fikk placebo: hodepine, hypoglykemi, forstoppelse og svimmelhet.

I tillegg til de legemiddelrelaterte bivirkningene som er beskrevet over, inkluderte bivirkninger som ble rapportert uansett årsakssammenheng til legemidlet og som forekom hos minst 5 % og mer vanlig hos pasienter behandlet med Januvia, infeksjoner i øvre luftveier og nasofaryngitt. I tillegg omfattet bivirkninger rapportert uansett årsakssammenheng til legemidlet og som forekom oftere hos pasienter behandlet med Januvia (nådde ikke 5 %-nivået, men forekom med en insidens på >0,5 % høyere med Januvia enn i kontrollgruppen) osteoartritt og smerte i ekstremitetene.

I en 24-ukers tilleggsstudie ble sitagliptin 100 mg en gang daglig sammenlignet med metformin. Forekomsten av antatte legemiddelrelaterte bivirkninger hos pasienter behandlet med sitagliptin

sammenlignet med metformin var henholdsvis 5,9 % og 16,7 % primært på grunn av høyere forekomst av gastrointestinale bivirkninger i metformingruppen. I denne studien avbrøt 0,6 % av pasientene som ble behandlet med sitagliptin og 2,3 % av pasientene som ble behandlet med metformin på grunn av bivirkninger som ble antatt å være legemiddelrelaterte.

I en 24-ukers studie med initial kombinasjonsbehandling av sitagliptin og metformin gitt 2 ganger daglig (sitagliptin/metformin 50 mg/500 mg eller 50 mg/1000mg) var den samlede forekomsten av antatte legemiddelrelaterte bivirkninger hos pasienter behandlet med kombinasjonen av sitagliptin og metformin sammenlignet med pasienter som fikk placebo henholdsvis 14,0 % og 9,7 %. Den samlede forekomsten av antatte legemiddelrelaterte bivirkninger hos pasienter behandlet med sitagliptin og metformin var sammenlignbar med metformin alene (14 % hver) og større enn sitagliptin alene (6,7 %). Forskjellen i forhold til sitagliptin alene var primært på grunn av gastrointestinale bivirkninger.

Samlet i de kliniske studier ble det sett en liten økning i hvite blodlegemer (ca. 200 celler/mikrol forskjell i hvite blodlegemer vs. placebo; gjennomsnittlige hvite blodlegemer ved baseline ca. 6600 celler/mikrol) på grunn av økt antall nøytrofile. Dette ble observert i de fleste, men ikke alle studier. Denne endringen i laboratorieparametere anses ikke for å være klinisk relevant.

Ingen klinisk relevante endringer i vitale tegn eller EKG (inkludert i QTc-intervall) ble observert ved behandling med Januvia.

#### ***Bivirkninger etter markedsføring:***

Ved bruk av Januvia som monoterapi og/eller i kombinasjon med andre antihyperglykemiske legemidler er følgende tilleggsvirkninger rapportert etter godkjenning (frekvens ikke kjent): overfølsomhetsreaksjoner inklusive anafylaksi, angioødem, utslett, urtikaria, kutan vaskulitt og grov avskalling av huden inklusiv Stevens-Johnson syndrom (se pkt. 4.4), akutt pankreatitt inkludert dødelig og ikke-dødelig blødende og nekrotiserende pankreatitt (se pkt. 4.4), redusert nyrefunksjon, inkludert akutt nyresvikt (krever noen ganger dialyse) og oppkast.

## **4.9 Overdosering**

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

Januvia tilhører en klasse orale antihyperglykemiske midler som kalles dipeptidylpeptidase 4-hemmere (DPP-4). Bedringen i den glykemiske kontrollen som er sett med dette midlet, kan være

mediert ved økning av nivåene av aktive inkretinhormoner. Inkretinhormoner, inkludert glukagon-lik peptid-1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotropisk peptid (GIP), frigjøres av tarmene i løpet av dagen, og nivåene stiger som respons på et måltid. Inkretinene er en del av et endogent system som er involvert i den fysiologiske reguleringen av glukosehomeostase. Når blodglukosekonsentrasjonen er normal eller forhøyet, øker GLP-1 og GIP syntesen og frigjøringen av insulin fra betaceller i bukspyttkjertelen via intracellulære signalbaner som involverer syklisk AMP. Det er vist at behandling med GLP-1- eller DPP-4-hemmere i dyremodeller av type 2-diabetes bedrer betacellenes respons på glukose og stimulerer insulinfrigjøringen og biosyntesen av insulin. Med høyere insulinnivåer øker glukoseopptaket i vev. I tillegg senker GLP-1 glukagonsekresjonen fra alfaceller i bukspyttkjertelen. Redusert glukagonkonsentrasjon og høyere insulinnivå fører til redusert glukoseproduksjon i leveren, noe som fører til en reduksjon i blodglukosenivået. Effekten av GLP-1 og GIP er glukoseavhengig slik at når blodglukosekonsentrasjonen er lav, ses ingen stimulering av insulinfrigjøring eller suppresjon av glukagonsekresjon via GLP-1. For både GLP-1 og GIP forsterkes stimuleringen av insulinfrigjøringen når glukose øker over normal konsentrasjon. Videre svekker ikke GLP-1 den normale glukagonresponsen på hypoglykemi. Aktiviteten til GLP-1 og GIP begrenses av DPP-4-enzymet, som raskt hydrolyserer inkretinene til å produsere inaktive produkter. Sitagliptin hindrer hydrolysering av inkretinhormoner via DPP-4, og øker dermed plasmakonsentrasjonene av de aktive formene av GLP-1 og GIP. Ved å øke nivået av aktive inkretiner, øker sitagliptin insulinfrigjøringen og reduserer glukagonnivåer på en glukoseavhengig måte. Hos pasienter med type 2-diabetes med hyperglykemi fører disse endringene i insulin- og glukagonnivåer til lavere hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) og lavere fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner. Den glukoseavhengige mekanismen for sitagliptin er forskjellig fra mekanismen til sulfonylureapreparater som øker insulinutskillelsen selv om glukosenivået er lavt og kan føre til hypoglykemi hos pasienter med type 2 diabetes og hos friske personer. Sitagliptin er en potent og svært selektiv hemmer av enzymet DPP-4 og hemmer ikke de nært relaterte enzymene DPP-8 og DPP-9 ved terapeutiske konsentrasjoner.

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

Generelt forbedret sitagliptin den glykemiske kontrollen gitt som monoterapi eller i kombinasjonsbehandling (se tabell 2).

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

I en studie med pasienter med type 2-diabetes og kronisk redusert nyrefunksjon (kreatininclearance <50 ml/min) ble sikkerheten og tolerabiliteten med redusert dose av sitagliptin undersøkt og var generelt lik den for placebo. I tillegg var reduksjonen i HbA<sub>1c</sub> og FPG med sitagliptin sammenlignet med placebo, generelt lik det som ble observert i andre monoterapistudier hos pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Antall pasienter med moderat til alvorlig redusert nyrefunksjon var for lavt til å bekrefte sikker bruk av sitagliptin i denne typen pasienter.

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

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

En 54-ukers placebokontrollert studie ble utformet for å evaluere effekten og sikkerheten av sitagliptin (100 mg en gang daglig) i tillegg til kombinasjonen rosiglitazon og metformin. Sitagliptin i tillegg til rosiglitazon og metformin førte til signifikant forbedring i glykemiske parametre ved det primære endepunktet i uke 18 og forbedringen ble opprettholdt gjennom hele studien. Endring fra baseline i kroppsvekt var lik hos pasienter behandlet med sitagliptin sammenlignet med placebo (1,9 vs. 1,3 kg).

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

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

**Tabell 2 HbA<sub>1c</sub> resultater fra placebokontrollerte monoterapi og kombinasjonsterapistudier\***

Studie	Gjennomsnitt baseline HbA <sub>1c</sub> (%)	Gjennomsnittsendring fra baseline HbA <sub>1c</sub> (%) †	Placebo-korrigert gjennomsnittsendring fra baseline HbA <sub>1c</sub> (%) † (95 % CL)
<b>Monoterapistudier</b>			
Sitagliptin 100 mg en gang daglig <sup>§</sup> (N=193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,4)
Sitagliptin 100 mg en gang daglig daglig <sup>  </sup> (N=229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,6)
<b>Kombinasjonsterapistudier</b>			
Sitagliptin 100 mg en gang daglig i tillegg til pågående metformin behandling <sup>  </sup> (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gang daglig i tillegg til pågående pioglitazon behandling <sup>  </sup> (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)
Sitagliptin 100 mg en gang daglig i tillegg til pågående glimepirid behandling <sup>  </sup> (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg en gang daglig i tillegg til pågående glimepirid + metformin behandling <sup>  </sup> (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)

Studie	Gjennomsnitt baseline HbA <sub>1c</sub> (%)	Gjennomsnittsendring fra baseline HbA <sub>1c</sub> (%) †	Placebo-korrigert gjennomsnittsendring fra baseline HbA <sub>1c</sub> (%) † (95 % CL)
Sitagliptin 100 mg en gang daglig i tillegg til pågående rosiglitazon + metformin behandling (N=170)			
Uke 18	8,8	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,5)
Uke 54	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
Startbehandling (to ganger daglig) †: Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6* (-1,8, -1,3)
Startbehandling (to ganger daglig) †: Sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1* (-2,3, -1,8)
Sitagliptin 100 mg en gang daglig i tillegg til pågående behandling med insulin (+/- metformin) † (N=305)	8,7	-0,6†	-0,6† (-0,7, -0,4)

\* Alle pasientene behandlet i populasjonen ("intention to treat"- analyse).

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

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

§ HbA<sub>1c</sub> (%) i uke 18.

|| HbA<sub>1c</sub> (%) i uke 24.

† Minste kvadrat gjennomsnitt justert for metformin bruk ved visitt 1 (ja/nei), insulin bruk ved visitt 1 (ferdigblandet versus ikke ferdigblandet [middels eller langtidsvirkende]) og baselineverdier. Ved stratum behandling (bruk av metformin og insulin) var det ikke signifikante interaksjoner (p>0,01).

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

I en studie som sammenlignet effekten og sikkerheten ved å gi Januvia 100 mg en gang daglig eller glipizid (et sulfonylureapreparat) som tilleggsbehandling til pasienter med inadekvat glykemisk kontroll ved monoterapi med metformin, var sitagliptin lik glipizid når det gjaldt å redusere HbA<sub>1c</sub>. Gjennomsnittsdosen av glipizid, som ble brukt i sammenligningsgruppen, var 10 mg daglig hvor ca. 40 % av pasientene krevde en glipiziddose på ≤5 mg/dag gjennom hele studien. Flere pasienter i sitagliptin gruppen avsluttet likevel på grunn av manglende effekt enn i glipizid gruppen. Pasienter som ble behandlet med sitagliptin, viste en betydelig gjennomsnittlig reduksjon i kroppsvekt fra baseline sammenlignet med en signifikant vektøkning hos pasienter som fikk glipizid (-1,5 vs +1,1 kg). I denne studien ble forholdet mellom proinsulin og insulin (en markør for yteevnen/effektiviteten til syntesen

og frigiving av insulin) forbedret med sitagliptin og forverret med glipizidbehandling. Insidensen av hypoglykemi i sitagliptingruppen (4,9 %) var signifikant lavere enn i glipizidgruppen (32,0 %).

Det europeiske legemiddelkontoret har fraveket kravet om å sende inn resultatene fra studier med Januvia i en eller flere undergrupper hos barnepopulasjonen med type 2 diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for informasjon om bruk hos barn).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

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

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

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

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

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

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

### Eliminasjon

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

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

### Pasientkarakteristika

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

#### *Redusert nyrefunksjon*

En åpen enkeltdosestudie ble utført for å evaluere farmakokinetikken til en redusert dose av sitagliptin (50 mg) hos pasienter med varierende grad av kronisk redusert nyrefunksjon sammenlignet med normale, friske kontrollpersoner. Studien inkluderte pasienter med redusert nyrefunksjon som på grunnlag av kreatininclearance ble klassifisert som mild (50 til <80 ml/min), moderat (30 til <50 ml/min) og alvorlig (<30 ml/min), samt pasienter med terminal nyresykdom (ESRD – end-stage renal disease) på hemodialyse.

Pasienter med mild redusert nyrefunksjon hadde ikke en klinisk relevant økning i plasmakonsentrasjonen av sitagliptin sammenlignet med normale, friske kontrollpersoner. En ca. dobling i AUC i plasma for sitagliptin ble observert hos pasienter med moderat redusert nyrefunksjon, og en ca. firedobling ble observert hos pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon og pasienter med ESRD på hemodialyse sammenlignet med normale, friske kontrollpersoner. Sitagliptin ble i liten grad fjernet med hemodialyse (13,5 % i løpet av en hemodialysebehandlingen på 3 til 4 timer som startet 4 timer etter inntak av dosen). Januvia er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med moderat eller alvorlig redusert nyrefunksjon inkludert dem med ESRD, siden erfaring hos disse pasientene er for begrenset (se pkt. 4.2).

#### *Redusert leverfunksjon*

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

#### *Eldre*

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

#### *Pediatrisk populasjon*

Det er ikke utført studier med Januvia gitt til barn.

#### *Andre pasientkarakteristika*

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

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

Sitagliptin har ikke vist seg å være gentoksisk i prekliniske studier. Sitagliptin var ikke karsinogent hos mus. Hos rotter var det økt insidens av leveradenomer og -karsinomer ved systemiske

eksponeringsnivåer som var 58 ganger høyere enn eksponeringsnivået for mennesker. Siden det er vist at levertoksisitet korrelerer med induksjon av hepatisk neoplasi hos rotter, var denne økte insidensen av levertumorer hos rotter sannsynligvis sekundær til kronisk levertoksisitet ved denne høye dosen. På grunn av den høye sikkerhetsmarginen (19 ganger høyere enn "ingen-effekt"-nivået for dette funnet), anses disse neoplastiske endringene ikke å være relevante for mennesker.

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

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

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne:

mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
kalsiumhydrogenfosfat, vannfri (E341)  
krysskarmellosenatrium (E468)  
magnesiumstearat (E470b)  
natriumstearyl fumarat

#### Filmdrasjering:

polyvinylalkohol  
makrogol 3350  
talkum (E553b)  
titandioksid (E171)  
rødt jernoksid (E172)  
gult jernoksid (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/07/383/013/NO  
EU/1/07/383/014/NO  
EU/1/07/383/015/NO  
EU/1/07/383/016/NO  
EU/1/07/383/017/NO  
EU/1/07/383/018/NO

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

21.03.2007

## **10. OPPDATERINGSDATO**

26.11.2010

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