

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sitagliptin/metforminijev klorid STADA 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Sitagliptin/metforminijev klorid STADA 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 50 mg sitagliptina v obliki sitagliptinijevega klorida monohidrata in 850 mg metforminijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 27,6 mg natrija in 13,7 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena tableta vsebuje 50 mg sitagliptina v obliki sitagliptinijevega klorida monohidrata in 1000 mg metforminijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 32,5 mg natrija

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Ovalne, bikonveksne, rožnate filmsko obložene tablete velikosti približno 20,5 mm x 9,5 mm in z vtisnjeno oznako "S476" na eni strani.

Ovalne, bikonveksne, rjave filmsko obložene tablete velikosti približno 21,5 mm x 10 mm in z vtisnjeno oznako „S477“ na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za odrasle bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2:

Zdravilo Sitagliptin/metforminijev klorid STADA je indicirano kot dodatek dieti in telesni aktivnosti za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih z neustrezno nadzorovano sladkorno boleznijo pri jemanju največjega odmerka samega metformina, ki ga prenašajo, ali pri bolnikih, ki že prejemajo kombinacijo sitagliptina in metformina.

Zdravilo Sitagliptin/metforminijev klorid STADA je indicirano v kombinaciji s sulfonilsečnino (tj. trojno kombinirano zdravljenje) kot dodatek dieti in telesni aktivnosti pri bolnikih z neustrezno nadzorovano sladkorno boleznijo pri jemanju največjega odmerka metformina, ki ga prenašajo, in sulfonilsečnine.

Zdravilo Sitagliptin/metforminijev klorid STADA je indicirano za trojno kombinirano zdravljenje z agonistom receptorja gama, aktiviranega s peroksisomskim proliferatorjem (PPAR γ – peroxisome

proliferator-activated receptor gamma) (tj. s tiazolidindionom) kot dodatek dieti in telesni aktivnosti pri bolnikih z neustrezno nadzorovano sladkorno boleznijo pri jemanju največjega odmerka metformina, ki ga prenašajo, in agonista PPAR γ .

Zdravilo Sitagliptin/metforminijev klorid STADA je indicirano tudi kot dodatno zdravljenje k insulinu (tj. trojno kombinirano zdravljenje) kot dodatek dieti in telesni aktivnosti za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih, pri katerih s stabilnim odmerkom insulina in samim metforminom urejenost glikemije ni zadostna.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek zdravila Sitagliptin/metforminijev klorid STADA pri antidiabetičnem zdravljenju je treba prilagoditi na podlagi bolnikovega trenutnega režima zdravljenja, učinkovitosti in prenašanje zdravila, pri tem pa se ne sme preseči največjega dovoljenega dnevnega odmerka 100 mg sitagliptina.

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic (GFR \geq 90 ml/min)

Pri bolnikih z neustreznim nadzorom z največjim odmerkom metformina, ki ga prenašajo, pri samostojnem zdravljenju

Pri bolnikih, pri katerih nadzor z metforminom samim ni ustrezen, mora običajni začetni odmerek zagotoviti 50 mg sitagliptina dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek 100 mg) in odmerek metformina, ki ga že jemljejo.

Pri bolnikih, ki prehajajo s sočasnega jemanja sitagliptina in metformina

Pri bolnikih, ki prehajajo s sočasnega jemanja sitagliptina in metformina, je treba zdravljenje z zdravilom Sitagliptin/metforminijev klorid STADA začeti z odmerkom sitagliptina in metformina, ki ga že jemljejo.

Pri bolnikih z neustreznim nadzorom pri dvojni kombinaciji z največjim odmerkom metformina, ki ga prenašajo, in sulfonilsečnino

Odmerek mora zagotoviti 50 mg sitagliptina dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek 100 mg) in podoben odmerek metformina, kot ga že jemljejo. Kadar se sitagliptin/metformin uporablja v kombinaciji s sulfonilsečnino, bo morda potreben manjši odmerek sulfonilsečnine za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z neustreznim nadzorom pri dvojni kombinaciji z največjim odmerkom metformina, ki ga prenašajo, in agonistom PPAR γ

Odmerek mora zagotoviti 50 mg sitagliptina dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek 100 mg) in podoben odmerek metformina, kot ga že jemljejo.

Pri bolnikih z neustreznim nadzorom pri dvojni kombinaciji z insulinom in največjim odmerkom metformina, ki ga prenašajo

Odmerek mora zagotoviti 50 mg sitagliptina dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek 100 mg) in podoben odmerek metformina, kot ga že jemljejo. Kadar se sitagliptin/metformin uporablja v kombinaciji z insulinom, bo morda potreben manjši odmerek insulina za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo (glejte poglavje 4.4).

Za različne odmerke metformina je na voljo tudi kombinacija sitagliptina in metformina v jakostih 50 mg sitagliptina in 850 mg metforminijevega klorida.

Za različne odmerke metformina je na voljo tudi kombinacija sitagliptina in metformina v jakostih 50 mg sitagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida.

Vsi bolniki morajo nadaljevati s priporočeno dieto z ustrezno porazdelitvijo zaužitih ogljikovih hidratov tekom dneva.

Posebne populacije

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije [GFR - glomerular filtration rate] \geq 60 ml/min) prilagoditev odmerka ni potrebna. GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3 do 6 mesecev.

Najbolje je, da se največji dnevni odmerek metformina razdeli v 2 do 3 dnevne odmerke. Pri bolnikih z GFR < 60 ml/min je treba pred uvedbo metformina pregledati dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Če ni na voljo ustrezne jakosti zdravila Sitagliptin/metforminijev klorid STADA, je treba namesto fiksne kombinacije uporabiti posamične monokomponente.

GFR ml/min	metformin	sitagliptin
60 - 89	Največji dnevni odmerek je 3.000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.	Največji dnevni odmerek je 100 mg.
45 - 59	Največji dnevni odmerek je 2.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Največji dnevni odmerek je 100 mg.
30 - 44	Največji dnevni odmerek je 1000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Največji dnevni odmerek je 50 mg.
< 30	Metformin je kontraindiciran.	Največji dnevni odmerek je 25 mg.

Jetrna okvara

Zdravila Sitagliptin/metforminijev klorid STADA se pri bolnikih z okvaro jeter ne sme uporabljati (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Ker se metformin in sitagliptin izločata skozi ledvice, je pri uporabi sitagliptina/metformina pri starejših potrebna previdnost. Spremljanje delovanja ledvic je potrebno za preprečevanje laktacidoze, povezane z metforminom, zlasti pri starejših (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Zdravilo Sitagliptin/metforminijev klorid STADA je treba jemati dvakrat na dan s hrano, da se zmanjšajo neželeni učinki metformina na prebavila.

4.3 Kontraindikacije

Sitagliptin/metformin je kontraindiciran pri:

- preobčutljivosti na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavji 4.4 in 4.8);
- vseh vrstah akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza);
- stanju pred diabetično komo;
- hudi ledvični odpovedi (GFR < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.4);

- akutnih stanjih, pri katerih obstaja možnost poslabšanja delovanja ledvic, kot so:
 - o dehidracija
 - o huda okužba
 - o šok
 - o intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev (glejte poglavje 4.4);
- akutnih ali kroničnih boleznih, ki lahko povzročijo hipoksijo tkiv, kot so:
 - o srčna ali respiratorna odpoved
 - o nedavni miokardni infarkt
 - o šok
- okvari jeter;
- akutni zastrupitvi z alkoholom, alkoholizmu;
- dojenju.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Sitagliptin/metforminijev klorid STADA se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 in za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Akutni pankreatitis

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

Laktacidoza

Laktacidoza, redek a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (hudo bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje metformina začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem metformina in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi (< 7,35), zvišane ravni laktata v plazmi (> 5 mmol/l) in zvečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

Delovanje ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja, nato pa v rednih presledkih (glejte poglavje 4.2). Sitagliptin/metformin je kontraindiciran pri bolnikih z GFR < 30 ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki lahko spremenijo delovanje ledvic (glejte poglavje 4.3).

Hipoglikemija

Pri bolnikih, ki prejemajo sitagliptin/metformin v kombinaciji s sulfonilsečnino ali z insulinom, se lahko pojavi tveganje za hipoglikemijo. Zato je morda treba zmanjšati odmerek sulfonilsečnine ali insulina.

Preobčutljivostne reakcije

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, poročali o hudih preobčutljivostnih reakcijah. Med temi reakcijami so anafilaksa, angioedem in ekfoliativna stanja na koži, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom. Te reakcije so se pojavile v prvih treh mesecih po začetku zdravljenja s sitagliptinom, v nekaterih poročilih pa po prvem odmerku. Pri sumu na preobčutljivostne reakcije morate zdravljenje s sitagliptin/metforminom prekiniti, oceniti druge morebitne vzroke za ta neželeni učinek in začeti zdraviti sladkorno bolezen z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.8).

Bulozni pemfigoid

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

Kirurški poseg

Uporabo sitagliptin/metformina je treba v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo prekiniti. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Z jemanjem sitagliptin/metformina je treba pred slikanjem ali v času slikanja prenehati, ponovno uvesti pa se ga sme najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Spremembe kliničnega statusa pri bolnikih s predhodno nadzorovano sladkorno boleznijo tipa 2

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, predhodno dobro nadzorovano z jemanjem sitagliptin/metformina, pri katerih se pojavijo nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav ali klinične bolezni (zlasti nejasne ali slabo opredeljene bolezni), je treba čim prej ugotoviti, če imajo ketoacidozo ali laktacidozo. Pregled mora vključevati kontrolo elektrolitov in ketonov v serumu, glukoze v krvi in, če je indicirano, vrednost pH krvi ter raven laktata, piruvata in metformina. Če se pojavi acidoza v kateri koli obliki, je treba zdravljenje takoj prekiniti in primerno ukrepati.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 27,6 mg natrija na tableto, kar je enako 1,38 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 32,5 mg natrija na tableto, kar je enako 1,63 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Bolniki z redkimi dednimi težavami zaradi intolerance za galaktozo, popolnega pomanjkanja laktaze ali malabsorpcije glukoze in galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasni uporabi večkratnih odmerkov sitagliptina (50 mg dvakrat na dan) in metformina (1000 mg dvakrat na dan) se farmakokinetika sitagliptina ali metformina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ni pomembno spremenila.

Študije farmakokinetičnih interakcij s sitagliptin/metforminom niso bile izvedene, vendar pa so take študije opravili s posameznima učinkovinama, sitagliptinom in metforminom.

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Alkohol

Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter.

Jodirana kontrastna sredstva

Sitagliptin/metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Kombinacije, ki zahtevajo previdnost pri uporabi

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na običajne ledvične tubularne transportne sisteme, ki so udeleženi pri izločanju metformina skozi ledvice (npr. prenašalci organskih kationov [OCT2] /zaviralci beljakovine, ki je odgovorna za ekstruzijo več zdravil in toksinov [MATE - *multidrug and toxin extrusion*], kot so ranolazin, vandetanib, dolutegravir in cimetidin), bi lahko povečala sistemsko izpostavljenost metforminu in tveganje za laktacidozo. Potrebno je razmisliti o koristih in tveganjih sočasne uporabe. Pri sočasnem jemanju teh zdravil je treba razmisliti o skrbnem spremljanju urejenosti glikemije, prilagoditvi odmerkov znotraj priporočenih vrednosti in spremembi zdravljenja sladkorne bolezni.

Glukokortikoidi (dani sistemsko ali lokalno), beta-2-agonisti in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. Bolnika je treba s tem seznaniti in pogosteje opravljati teste za določanje koncentracije glukoze v krvi, še zlasti na začetku zdravljenja s takimi zdravili. Po potrebi je treba odmere antidiabetika prilagoditi med zdravljenjem z drugim zdravilom in ob ukinitvi drugega zdravila.

Zaviralci ACE lahko zmanjšajo koncentracijo glukoze v krvi. Po potrebi je treba odmere antidiabetikov prilagoditi med zdravljenjem z drugim zdravilom in ob ukinitvi drugih zdravil.

Učinki drugih zdravil na sitagliptin

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

In vitro študije so pokazale, da je primarni encim, odgovoren za omejeno presnovo sitagliptina, CYP3A4, pri presnovi pa sodeluje tudi CYP2C8. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ima presnova, vključno s presnovo preko CYP3A4, le majhno vlogo pri očistku sitagliptina. Presnova ima lahko pomembnejšo vlogo pri izločanju sitagliptina pri hudi ledvični okvari ali pri končni ledvični odpovedi (ESRD – *End-Stage Renal Disease*). Zato je mogoče, da pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo močni inhibitorji encima CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromicin) spremenijo farmakokinetiko sitagliptina. Učinkov močnih inhibitorjev encima CYP3A4 pri ledvični okvari v klinični študiji niso ovrednotili.

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

Ciklosporin

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

Učinki sitagliptina na druga zdravila

Digoksin

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi sitagliptina pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pri velikih odmerkih sitagliptina pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Maloštevilni podatki nakazujejo, da uporaba metformina pri nosečnicah ni povezana s povečanim tveganjem za prirojene malformacije. Študije na živalih z metforminom ne kažejo na škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte tudi poglavje 5.3). Sitagliptin/metformina se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Če želi bolnica zanositi ali če zanosi, je treba zdravljenje prekiniti, bolnica pa mora čim prej preiti na zdravljenje z insulinom.

Dojenje

Študij s kombinacijo učinkovin tega zdravila na doječih živalih niso opravili. V študijah, opravljenih s posameznima učinkovinama, sta se sitagliptin in metformin izločala v mleko doječih podgan. Metformin se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Ni znano, ali se sitagliptin izloča v materino mleko. Zato ženske, ki dojijo, sitagliptina/metformina ne smejo jemati (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Kliničnih terapevtskih preskušanj s tabletami sitagliptin/metformina niso izvedli, vendar pa so dokazali bioekvivalenco sitagliptin/metformina in sočasne uporabe sitagliptina in metformina (glejte poglavje 5.2). Poročali so o resnih neželenih učinkih, vključno s pankreatitisom in preobčutljivostnimi reakcijami. O hipoglikemiji so poročali pri kombinaciji s sulfonilsečnino (13,8 %) in z insulinom (10,9 %).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Sitagliptin in metformin

Neželeni učinki, navedeni spodaj, so v skladu z MedDRA razvrščeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti (Preglednica 1).

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Preglednica 1: Pogostnost neželenih učinkov iz s placebom nadzorovanih kliničnih študij sitagliptina in metformina samega in iz obdobja trženja zdravila

Neželeni učinek	Pogostnost neželenega učinka
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
trombocitopenija	redki
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami ^{*,†}	neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje	
hipoglikemija [†]	pogosti
Bolezni živčevja	
zaspanost	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
intersticijska pljučna bolezen*	neznana pogostnost
Bolezni prebavil	
navzea	pogosti
flatulenca	pogosti
bruhanje	pogosti
diareja	občasni
zaprtje	občasni
bolečina v zgornjem delu trebuha	občasni
akutni pankreatitis ^{*,†,‡}	neznana pogostnost
smrtni in nesmrtni hemoragični in nekrotizirajoči pankreatitis ^{*,†}	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	
pruritus*	občasni
angioedem ^{*,†}	neznana pogostnost
izpuščaj ^{*,†}	neznana pogostnost
urtikarija ^{*,†}	neznana pogostnost
kožni vaskulitis ^{*,†}	neznana pogostnost
eksfoliativna stanja na koži, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom ^{*,†}	neznana pogostnost
bulozni pemfigoid*	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
artralgijs*	neznana pogostnost
mialgijs*	neznana pogostnost
bolečine v okončinah*	neznana pogostnost

bolečine v hrbtu*	neznana pogostnost
artropatija*	neznana pogostnost
Bolezni sečil	
okvara ledvične funkcije*	neznana pogostnost
akutna odpoved ledvic*	neznana pogostnost

* Neželeni učinki so bili zabeleženi v obdobju trženja zdravila.

† Glejte poglavje 4.4.

‡ Glejte "Študija srčno-žilne varnosti TECOS" spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Nekatere neželene učinke so opazili pogosteje v študijah kombinirane uporabe sitagliptina in metformina z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni kot v študijah samo sitagliptina in metformina. Ti so vključevali hipoglikemijo (pogostnost - zelo pogosta s sulfonilsečnino ali insulinom), zaprtje (pogostnost - pogosta s sulfonilsečnino), periferni edem (pogostnost - pogosta s pioglitazonom) ter glavobol in suha usta (pogostnost - občasna z insulinom).

Sitagliptin

V študijah samostojnega zdravljenja, v katerih so primerjali sitagliptin v odmerku 100 mg enkrat na dan in placebo, so poročali o naslednjih neželenih učinkih: glavobol, hipoglikemija, zaprtje in omotica.

Pri teh bolnikih so neželeni učinki, o katerih so poročali ne glede na vzročno povezavo z zdravilom in ki so se pojavili pri vsaj 5 % bolnikov, vključevali okužbo zgornjih dihal in nazofaringitis. Poleg tega so občasno poročali o osteoartritisu in bolečinah v okončinah (> 0,5 % pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, kot pri kontrolni skupini).

Metformin

V kliničnih študijah metformina in v času njegovega trženja so zelo pogosto poročali o gastrointestinalnih simptomih. Gastrointestinalni simptomi, kot so slabost, bruhanje, diareja, bolečina v trebuhu in izguba apetita, se pojavijo najpogosteje med začetkom zdravljenja in v večini primerov spontano izzvenijo. Dodatni neželeni učinki, povezani z metforminom, vključujejo kovinski okus (pogosti), laktacidozo, okvaro delovanja jeter, hepatitis, urtikarijo, eritem in pruritus (zelo redki). Dolgotrajno zdravljenje z metforminom je bilo povezano z zmanjšanjem absorpcije vitamina B12, kar lahko zelo redko povzroči klinično pomembno pomanjkanje vitamina B12 (npr. megaloblastno anemijo). Kategorije pogostnosti temeljijo na informacijah iz njegovega povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki je na voljo v EU.

Pediatrična populacija

V kliničnih prekušanjih sitagliptin/metformina pri pediatričnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih med 10 in 17 let, je bil profil neželenih učinkov na splošno primerljiv s tistim pri odraslih. Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli insulin ali ne, je bil sitagliptin povezan s povečanim tveganjem za hipoglikemijo.

Študija srčno-žilne varnosti TECOS

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

V populaciji z namenom zdravljenja je bila med bolniki, ki so v izhodišču uporabljali insulin in/ali sulfonilsečnino, pojavnost hude hipoglikemije 2,7 % med tistimi, ki so prejeli sitagliptin, in 2,5 % med tistimi, ki so prejeli placebo; med bolniki, ki v izhodišču niso prejeli insulina in/ali

sulfonilsečnine, je bila pojavnost hude hipoglikemije 1,0 % med bolniki, ki so prejeli sitagliptin, in 0,7 % med tistimi, ki so prejeli placebo. Pojavnost s presojeno potrjenega pankreatitisa je bila 0,3 % med prejemniki sitagliptina in 0,2 % med prejemniki placeba.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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

Precej preveliko odmerjanje metformina (ali sočasno tveganje za laktacidozo) lahko povzroči laktacidozo, ki pa je nujni primer in se mora zdraviti v bolnišnici. Najučinkovitejši način za odstranitev laktata in metformina je hemodializa.

V kliničnih študijah so približno 13,5 % odmerka odstranili s 3- do 4-urno hemodializo. Pretehtati je treba možnost daljše hemodialize, če je klinično primerno. Ni znano, ali se sitagliptin dializira s peritonealno dializo.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov, oznaka ATC: A10BD07

Sitagliptin/metformin je kombinacija dveh antidiabetičnih zdravil s komplementarnim mehanizmom delovanja, namenjenim izboljšanju urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: sitagliptinijevega fosfata, ki je zaviralec dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4), in metforminijevega klorida, ki spada med bigvanide.

Sitagliptin

Mehanizem delovanja

Sitagliptinijev fosfat je peroralno aktiven, močan in zelo selektiven zaviralec encima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) in se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. Zaviralci DPP-4 so učinkovine, ki delujejo kot spodbujevalci inkretina. Z zaviranjem encima DPP-4 sitagliptin zviša raven dveh znanih inkretinskih hormonov, glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1 – glucagon-like peptide-1) in od glukoze odvisnega insulinotropnega polipeptida (GIP - glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Inkretini so del endogenega sistema za fiziološko uravnavanje homeostaze glukoze. Kadar je koncentracija glukoze v krvi normalna ali zvišana, GLP-1 in GIP povečata sintezo insulina in njegovo sproščanje iz celic beta trebušne slinavke. GLP-1 tudi zmanjša izločanje glukagona iz celic alfa trebušne slinavke, kar povzroči zmanjšano nastajanje glukoze v jetrih. Kadar so ravni glukoze v krvi nizke, se izločanje insulina ne spodbudi in sekrecija glukagona se ne zavira. Sitagliptin je močan in zelo selektiven zaviralec encima DPP-4 ter pri terapevtskih koncentracijah ne zavira sorodnih encimov DPP-8 ali DPP-9. Sitagliptin se po kemijski strukturi in farmakološkem delovanju razlikuje od analogov GLP-1, insulina, sulfonilsečnin ali meglitinidov, bigvanidov, agonistov receptorjev gama, aktiviranih s peroksisomskim proliferatorjem (PPAR γ), zaviralcev alfa-glukozidaze in analogov amilina.

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

Klinična učinkovitost in varnost

Na splošno je sitagliptin izboljšal urejenost glikemije, če se je uporabljal sam ali v kombinaciji z drugimi zdravili pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

V kliničnih preskušanjih je samostojno zdravljenje s sitagliptinom izboljšalo urejenost glikemije s pomembnim zmanjšanjem ravni hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) in glukoze na tešče ter po obroku. Znižanje glukoze v plazmi na tešče so opazili po 3 tednih, ko so jo tudi prvič merili. Pojavnost hipoglikemije pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, je bila podobna kot pri placebu. Telesna masa se v primerjavi z začetno vrednostjo med zdravljenjem s sitagliptinom ni povečala. Opazili so izboljšanje surogatnih markerjev funkcije celic beta, vključno s HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), razmerjem proinsulin/insulin in meritvami odzivnosti celic beta pri tolerančnem testu s hrano (s pogostim vzorčenjem).

Študije sitagliptina v kombinaciji z metforminom

V 24-tedenski s placebom nadzorovani študiji, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), če so ga dodali obstoječemu zdravljenju z metforminom, je sitagliptin pomembno izboljšal glikemične parametre v primerjavi s placebom. Glede na začetno vrednost je bila sprememba telesne mase pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, podobna kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V tej študiji je bila pojavnost hipoglikemije, o kateri so poročali, podobna pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, in pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

V 24-tedenski s placebom nadzorovani študiji začetnega zdravljenja je sitagliptin v odmerku 50 mg dvakrat na dan v kombinaciji z metforminom (500 mg ali 1000 mg dvakrat na dan) pomembno izboljšal glikemične parametre v primerjavi z zdravljenjem z vsakim zdravilom posebej. Zmanjšanje telesne mase je bilo pri uporabi kombinacije sitagliptina in metformina podobno kot pri uporabi metformina samega ali placeba; telesna masa se pri bolnikih, ki so prejeli samo sitagliptin, v primerjavi z začetno vrednostjo, ni spremenila. Pojavnost hipoglikemije je bila podobna v vseh skupinah.

Študija sitagliptina v kombinaciji z metforminom in s sulfonilsečnino

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

ki so prejeli placebo, zmerno povečala (+1,1 kg).

Študija sitagliptina v kombinaciji z metforminom in agonistom PPAR γ

Zasnovana je bila 26-tedenska s placebom nadzorovana študija, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), če so ga dodali kombinaciji pioglitazona in metformina. Pri dodatku sitagliptina pioglitazonu in metforminu so se glikemični parametri pomembno izboljšali. Sprememba telesne mase glede na začetno vrednost je bila podobna pri bolnikih, ki so se zdravili s sitagliptinom, in pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Tudi pojavnost hipoglikemije je bila pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin in tistih, ki so prejeli placebo, podobna.

Študija sitagliptina v kombinaciji z metforminom in insulinom

Zasnovana je bila 24-tedenska s placebom nadzorovana študija, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), če so ga dodali insulinu (vsaj 10 tednov stabilen odmerek) z ali brez metformina (vsaj 1.500 mg). Pri bolnikih, ki so prejeli dvofazni insulin, je bil povprečni dnevni odmerek 70,9 enot/dan. Pri bolnikih, ki so prejeli srednje ali dolgodelujoči insulin, je bil povprečni dnevni odmerek 44,3 enot/dan. Podatki za 73 % bolnikov, ki so prejeli metformin, so predstavljeni v preglednici 2. Pri dodatku sitagliptina insulinu so se glikemični parametri pomembno izboljšali. V nobeni skupini ni bilo nobenih pomembnih razlik v telesni masi glede na začetne vrednosti.

Preglednica 2: Vrednosti HbA_{1c} v s placebom nadzorovanih študijah kombiniranega zdravljenja s sitagliptinom in metforminom*

Študija	Srednja začetna vrednost HbA _{1c} (%)	Srednja sprememba vrednosti HbA _{1c} od izhodišča (%)	S placebom korigirana srednja sprememba vrednosti HbA _{1c} (%) (95-odstotni IZ)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z metforminom [#] (n = 453)	8,0	-0,7 †	-0,7 †‡ (-0,8; -0,5)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z glimepiridom in metforminom [#] (n = 115)	8,3	-0,6 †	-0,9 †‡ (-1,1; -0,7)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju s pioglitazonom in metforminom [†] (n = 152)	8,8	-1,2 †	-0,7 †‡ (-1,0; -0,5)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z insulinom in metforminom [#] (n = 223)	8,7	-0,7 †	-0,5 †‡ (-0,7; -0,4)
Začetno zdravljenje (dvakrat na dan) [#] : sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (n = 183)	8,8	-1,4 †	-1,6 †‡ (-1,8; -1,3)
Začetno zdravljenje (dvakrat na dan) [#] : sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (n = 178)	8,8	-1,9 †	-2,1 †‡ (-2,3; -1,8)

* Vsi zdravljeni bolniki (»intention-to-treat« analiza)

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

‡ $p < 0,001$ v primerjavi s placebom ali placebom + kombiniranim zdravljenjem

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

¶ HbA_{1c} (%) v 26. tednu

§ Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno glede na uporabo insulina pri 1. obisku (dvofazni oz. srednje ali dolgo delujoči) in glede na začetno vrednost

V 52-tedenski študiji, v kateri so primerjali učinkovitost in varnost dodatnega zdravljenja s sitagliptinom v odmerku 100 mg enkrat na dan ali z glipizidom (sulfonilsečnina) pri bolnikih z neustrezno urejenostjo glikemije s samostojnim zdravljenjem z metforminom, je sitagliptin povzročil podobno zmanjšanje HbA_{1c} kot glipizid (-0,7 % povprečna sprememba glede na začetno vrednost po 52 tednih, pri izhodiščni vrednosti HbA_{1c} približno 7,5 % v obeh skupinah). Povprečni odmerek glipizida, ki so ga uporabili v primerjalni skupini, je bil 10 mg na dan, pri čemer je ves čas trajanja študije približno 40 % bolnikov potrebovalo odmerek glipizida ≤ 5 mg/dan. Vendar pa je zaradi pomanjkanja učinkovitosti v skupini, ki je prejela sitagliptin, zdravljenje prekinilo več bolnikov kot v skupini, ki je prejela glipizid. Pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, so opazili pomembno povprečno zmanjšanje telesne mase glede na začetno vrednost (-1,5 kg) v primerjavi s pomembnim povečanjem telesne mase pri bolnikih, ki so prejeli glipizid (+1,1 kg). V tej študiji se je razmerje proinsulin/insulin, ki je označevalec učinkovitosti sinteze in sproščanja insulina, pri zdravljenju s sitagliptinom izboljšalo, pri zdravljenju z glipizidom pa poslabšalo. Pojavnost hipoglikemije je bila v skupini, ki je prejela sitagliptin (4,9 %), pomembno manjša kot v skupini, ki je prejela glipizid (32,0 %).

Zasnovana je bila 24-tedenska s placebom nadzorovana študija, ki je vključevala 660 bolnikov in v kateri so vrednotili učinkovitost varčevanja z insulinom in varnost sitagliptina (100 mg enkrat na dan), ki so ga tekom intenziviranja insulinskega zdravljenja dodajali insulinu glargin, z ali brez metformina (najmanj 1.500 mg). Med bolniki, ki so prejeli metformin, je bila začetna vrednost HbA_{1c} 8,70 %, začetni odmerek insulina pa je bil 37 i.e./dan. Bolnikom je bilo naročeno, da si odmerek insulina glargin titirajo glede na vrednosti glukoze na tešče v krvi, odvzeti iz prsta. Med bolniki, ki so prejeli metformin, je pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom, v 24. tednu povečanje dnevnega odmerka insulina znašalo 19 i.e./dan, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 24 i.e./dan. Zmanjšanje vrednosti HbA_{1c} je pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom, metforminom in insulinom, znašalo -1,35 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, metformin in insulin, pa -0,90 %; razlika je znašala -0,45 % [95 % IZ: -0,62; -0,29]. Pojavnost hipoglikemije je bila pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, metformin in insulin, 24,9 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, metformin in insulin, pa 37,8 %. Razlika je bila v glavnem zaradi večjega odstotka bolnikov, ki so doživeli 3 ali več epizod hipoglikemije v skupini, ki je prejela placebo (9,1 proti 19,8 %). Razlike v pojavnosti hude hipoglikemije ni bilo.

Metformin

Mehanizem delovanja

Metformin je bigvanid z antihiperглиkemičnimi učinki in znižuje koncentracijo glukoze v plazmi na tešče in po obroku. Ne stimulira sekrecije insulina, zato ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje na tri načine:

- z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize zmanjšuje nastajanje glukoze v jetrih;
- v mišicah zmerno poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni vnos in izkoriščanje glukoze;
- upočasnji absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin stimulira znotrajcelično sintezo glikogena tako, da deluje na glikogen-sintazo. Metformin povečuje transportno zmožnost specifičnih vrst membranskih prenašalcev za glukozo (GLUT-1 in GLUT-4).

Klinična učinkovitost in varnost

Neodvisno od učinkovanja na glikemijo metformin pri ljudeh ugodno vpliva na presnovo lipidov. V nadzorovanih, srednje dolgih ali dolgotrajnejših kliničnih študijah z uporabo terapevtskih odmerkov so pokazali, da metformin znižuje celokupni holesterol, LDL-holesterol in trigliceride.

V prospektivni randomizirani študiji (UKPDS) so ugotovili dolgoročno korist intenzivne urejenosti glukoze v krvi pri sladkorni bolezni tipa 2. Analize teh rezultatov pri bolnikih s preveliko telesno maso, ki so bili po neuspešnem zdravljenju samo z dieto zdravljeni z metforminom, so pokazale:

- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za kateri koli s sladkorno boleznijo povezani zaplet v skupini bolnikov, ki so se zdravili z metforminom (29,8 primerov/1.000 bolnik-let), v primerjavi s skupino bolnikov, ki je imela predpisano samo dieto (43,3 primerov/1.000 bolnik-let), $p = 0,0023$, ter v primerjavi s podatki za združeni skupini, v katerih so bolniki jemali sulfonilsečnino oziroma insulin v monoterapiji (40,1 primerov/1.000 bolnik-let), $p = 0,0034$;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 primerov/1.000 bolnik-let, samo dieta 12,7 primerov/1.000 bolnik-let, $p = 0,017$;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za skupno umrljivost: metformin 13,5 primerov/1.000 bolnik-let, samo dieta 20,6 primerov/1.000 bolnik-let ($p = 0,011$), združeni skupini bolnikov na monoterapiji s sulfonilsečnino ali z insulinom 18,9 primerov/1.000 bolnik-let ($p = 0,021$);
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 primerov/1.000 bolnik-let, samo dieta 18 primerov/1.000 bolnik-let, ($p = 0,01$).

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

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

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

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

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

	sitagliptin 100 mg		placebo		Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	Vrednost p [†]
	N (%)	Pojavnost na 100 bolnik-let*	N (%)	Pojavnost na 100 bolnik-let*		

Analiza populacije z namenom zdravljenja						
Število bolnikov	7.332		7.339			
Primarni sestavljeni opazovani dogodek (Srčno-žilna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida, možganska kap brez smrtnega izida ali sprejem v bolnišnico zaradi nestabilne angine pektoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001
Sekundarni sestavljeni opazovani dogodek (Srčno-žilna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida ali možganska kap brez smrtnega izida)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
Sekundarni izid						
Srčno-žilna smrt	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Vsi primeri miokardnega infarkta (s smrtnim izidom in brez njega)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Vsi primeri možganske kapi (s smrtnim izidom in brez njega)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Sprejem v bolnišnico zaradi nestabilne angine pektoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Smrt zaradi katerega koli vzroka	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

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

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

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

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje sitagliptin/metformin, za vse podskupine pediatrične populacije za sladkorno bolezen tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Varnost in učinkovitost dodatka sitagliptina pri pediatričnih bolnikih, starih med 10 in 17 let s sladkorno boleznijo tipa 2, in neustreznim glikemičnim nadzorom metformina z ali brez insulina so ocenili v dveh študijah v 54 tednih. Dodatek sitagliptina (danega kot sitagliptin + metformin ali sitagliptin + metformin s podaljšanim sproščanjem (XR)) so primerjali z dodatkom placeba metformin ali metformin XR.

Medtem ko je bila v skupni analizi teh dveh študij pri sitagliptinu + metforminu/sitagliptinu + metforminu XR v 20. tednu dokazana superiornost zmanjšanja HbA_{1c} nad metforminom, so bili rezultati posameznih študij nedosledni. Poleg tega v 54. tednu niso opazili večje učinkovitosti sitagliptina + metformina/sitagliptina + metformina XR v primerjavi z metforminom. Zato se sitagliptin/metformin zaradi premajhne učinkovitosti ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih, starih med 10 in 17 let (glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sitagliptin/metformin

V bioekvivalenčni študiji pri zdravih osebah so pokazali, da so tablete s kombinacijo sitagliptin/metforminijev klorid bioekvivalentne sočasni uporabi sitagliptinijevega fosfata in metforminijev klorida v obliki posameznih tablet.

V nadaljevanju so našteje farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin sitagliptin/metformina.

Sitagliptin

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

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

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

Izločanje

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

Izločanje sitagliptina poteka primarno prek ledvične sekrecije in vključuje aktivno tubularno sekrecijo. Sitagliptin je substrat za humani organski anionski prenašalec-3 (hOAT-3 - *human organic anion transporter-3*), ki bi bil lahko vključen v izločanje sitagliptina skozi ledvice. Klinični pomen hOAT-3 pri transportu sitagliptina ni bil dokazan. Sitagliptin je tudi substrat za p-glikoprotein, ki je prav tako lahko vključen pri izločanju sitagliptina skozi ledvice, vendar pa ciklosporin, inhibitor p-glikoproteina, ni zmanjšal ledvičnega očistka sitagliptina. Sitagliptin ni substrat za prenašalce OCT2 ali OAT1 ali PEPT1/2. Sitagliptin *in vitro* pri terapevtsko pomembnih plazemskih koncentracijah ni inhibiral prenosa z OAT3 (IC₅₀=160 μM) ali s p-glikoproteinom (do 250 μM). V klinični študiji je sitagliptin imel majhen učinek na koncentracijo digoksina v plazmi, kar kaže, da je sitagliptin lahko blagi inhibitor p-glikoproteina.

Značilnosti pri bolnikih

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

Ledvična okvara

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

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

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (GFR ≥ 30 do < 45 ml/min) je bila plazemska AUC sitagliptina približno 2-krat večja, pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (GFR < 30 ml/min), vključno s tistimi s končno ledvično odpovedjo na hemodializi, pa približno 4-krat večja. Sitagliptin se je zmerno odstranil s hemodializo (13,5 % pri 3- do 4-urni hemodializi, ki se začne 4 ure po odmerku).

Jetrna okvara

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

Starejši

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

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko sitagliptina (enkratni odmerek 50 mg, 100 mg ali 200 mg) so preučevali pri pediatričnih bolnikih (starih med 10 in 17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2. V tej populaciji je bila AUC sitagliptina, prilagojenega odmerku, v plazmi približno 18 % nižja v primerjavi z odraslimi bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 za odmerek 100 mg. Študij s sitagliptinom pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 10 let, niso izvedli.

Druge značilnosti pri bolnikih

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

Metformin

Absorpcija

Po peroralnem odmerku metformina je vrednost t_{max} dosežena v 2,5 ure. Pri zdravih posameznikih je absolutna biološka uporabnost 500-miligramske tablete metformina približno 50 do 60 %. Po peroralnem odmerku je odkrit neabsorbiran delež v blatu znašal 20 do 30 %.

Po peroralnem odmerku je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Predvideva se, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna. Pri običajnih odmerkih in shemah odmerjanja metformina je plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v 24 do 48 urah, na splošno pa je manjša od 1 µg/ml. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih največja koncentracija metformina v plazmi (C_{max}) tudi pri največjih odmerkih ni preseгла 5 µg/ml.

Hrana zmanjša obseg in rahlo upočasni absorpcijo metformina. Po jemanju odmerka 850 mg metformina so opazili za 40 % manjšo največjo koncentracijo v plazmi, za 25 % zmanjšano vrednost AUC in 35-minutno podaljšanje časa za doseg največje koncentracije v plazmi. Klinični pomen tega ni znan.

Porazdelitev

Vezava na beljakovine v plazmi je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša od največje koncentracije v plazmi, pojavi pa se približno ob istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni del porazdelitve. Povprečna vrednost volumna porazdelitve (V_d) je od 63 do 276 litrov.

Biotransformacija

Metformin se v nespremenjeni obliki izloča z urinom. Presnovkov pri človeku niso ugotovili.

Izločanje

Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min ter kaže, da se metformin izloča z glomerularno filtracijo in tubularno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je bil navidezni končni razpolovni čas izločanja približno 6,5 ure. V primeru oslabiljenega delovanja ledvic se ledvični očistek zmanjša sorazmerno s kreatininskim in tako se razpolovni čas izločanja podaljša, kar vodi v zvišanje ravni metformina v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij na živalih s sitagliptin/metforminom niso opravili.

V 16-tedenskih študijah, v katerih so psom dajali metformin sam ali v kombinaciji s sitagliptinom, zaradi kombinacije niso opazili nobenih dodatnih škodljivih učinkov. Koncentracijo brez opaznega učinka (NOEL – No Observable Effect Level) so v teh študijah opazili pri izpostavljenosti sitagliptinu, ki je bila približno 6-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, in pri izpostavljenosti metforminu, ki je bila približno 2,5-krat večja od izpostavljenosti pri človeku.

Naslednji podatki so ugotovitve študij, opravljenih s sitagliptinom in metforminom samim.

Sitagliptin

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

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

Pri samcih in samicah podgan, ki so sitagliptin prejemali pred in med obdobjem parjenja, niso opazili z zdravljenjem povezanih učinkov na plodnost.

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

Metformin

Predklinični podatki za metformin na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
povidon
natrijev lavrilsulfat
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

laktoza monohidrat
hipromeloza (E 464)
titanov dioksid (E 171)
triacetin
rdeči železov oksid (E 172)
polivinilalkohol (E 1203)
makrogol (E 1521)
smukec (E 553b)
titanov dioksid (E 171)
rdeči železov oksid (E 172)
črni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka

Vsebnik iz polietilena visoke gostote (HDPE) z navojno zaporko iz polipropilena (PP) in varnostnim obročkom. Zaporka vsebuje sušilno sredstvo.
Velikosti pakiranj: 100, 196 tablet.

Pretisni omot

Neprosojni pretisni omoti (aluminij/PVC/PVDC).
Velikosti pakiranj: škatla s 14, 28, 30, 56, 60, 196 ali 210 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel

Nemčija

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

H/22/02883/001-018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. 1. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 12. 2023