POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Adimuplan 50 mg filmsko obložene tablete
Adimuplan 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Adimuplan 50 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje sitagliptinijev klorid monohidrat, ki ustreza 50 mg sitagliptina.

Adimuplan 100 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje sitagliptinijev klorid monohidrat, ki ustreza 100 mg sitagliptina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Adimuplan 50 mg filmsko obložene tablete
Svetlo rožnata, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako “ST 50” na eni strani, s premerom 7,7 – 8,6 mm.

Adimuplan 100 mg filmsko obložene tablete
Svetlo rjava, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako “ST 100” na eni strani, s premerom 9,7 – 10,6 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je zdravilo Adimuplan indicirano za izboljšanje urejenosti glikemije:

kot samostojno zdravljenje:
- pri bolnikih, pri katerih urejenost glikemije samo z dieto in s telesno aktivnostjo ni zadostna, zdravljenje z metforminom pa zaradi kontraindikacij ali intolerance ni primerno.

kot kombinacija dveh peroralnih zdravil, in sicer v kombinaciji:
- z metforminom, če urejenost glikemije z dieto in s telesno aktivnostjo ter z zdravljenjem z metforminom samim ni zadostna.
- s sulfonilsečnino, če urejenost glikemije z dieto in s telesno aktivnostjo ter z zdravljenjem z največjim toleriranim odmerkom sulfonilsečnine same ni zadostna, zdravljenje z metforminom pa zaradi kontraindikacij ali intolerance ni primerno.

- z agonistom receptorja gama, aktiviranega s peroksisomskim proliferatorjem (PPAR - *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) (tj. tiazolidindionom), če je njegova uporaba primerna in če urejenost glikemije z dieto in s telesno aktivnostjo ter z zdravljenjem samo z agonistom PPARγ ni zadostna.

kot kombinacija treh peroralnih zdravil, in sicer v kombinaciji:
- s sulfonilsečnino in z metforminom, če urejenost glikemije z dieto in s telesno aktivnostjo ter z dvojnim zdravljenjem s tema zdraviloma ni zadostna.
- z agonistom PPARγ in z metforminom, če je uporaba agonista PPARγ primerna in če urejenost glikemije z dieto in s telesno aktivnostjo ter z dvojnim zdravljenjem s tema zdraviloma ni zadostna.

Zdravilo Adimuplan je indicirano tudi kot dodatno zdravljenje k insulinu (z metforminom ali brez), če z dieto in s telesno aktivnostjo ter stabilnim odmerkom insulina urejenost glikemije ni zadostna.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Odmerek je 100 mg sitagliptina enkrat na dan. Pri uporabi v kombinaciji z metforminom in/ali agonistom PPARγ je treba odmerek metformina in/ali agonista PPARγ ohraniti in sitagliptin uporabljati sočasno.

Pri uporabi sitagliptina v kombinaciji s sulfonilsečnino ali z insulinom lahko po potrebi zmanjšate odmerek sulfonilsečnine ali insulina, da se tako zmanjša tveganje za pojav hipoglikemije (glejte poglavje 4.4).
Če bolnik izpusti odmerek sitagliptina, ga mora vzeti takoj, ko se spomni. V istem dnevu ne sme vzeti dvojnega odmerka.

Posebne populacije

Ledvična okvara
Pri presoji glede uporabe sitagliptina v kombinaciji z drugim antidiabetikom je treba preveriti pogoje za uporabo tega zdravila pri bolnikih z ledvično okvaro.

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (ocena glomerulne filtracije [GFR – *glomerular filtration rate*] ≥ 60 do < 90 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi.

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (GFR ≥ 45 do < 60 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi.

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (GFR ≥ 30 do < 45 ml/min) je odmerek sitagliptina 50 mg enkrat na dan.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (GFR ≥ 15 do < 30 ml/min) ali bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ESRD – *end-stage renal disease*) (GFR < 15 ml/min), vključno s tistimi, ki potrebujejo hemodializo ali peritonealno dializo, je odmerek sitagliptina 25 mg enkrat na dan. Zdravilo se lahko zaužije ne glede na čas dialize.

Ker prilagoditev odmerka temelji na ledvični funkciji, pred začetkom zdravljenja s sitagliptinom in periodično tekom zdravljenja, priporočamo oceno ledvične funkcije.

Jetrna okvara
Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo jetrno

okvaro uporaba sitagliptina ni raziskana, zato je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Ker se sitagliptin izloča predvsem preko ledvic, ni pričakovati, da bi huda okvara jeter vplivala na farmakokinetiko sitagliptina.

Starejši
Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna.

Pediatrična populacija
Sitagliptina se pri otrocih in mladostnikih, starih 10 do 17 let, zaradi nezadostne učinkovitosti ne sme uporabljati. Trenutno dostopni podatki so na voljo v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2. Sitagliptina pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 10 let, niso proučevali.

Način uporabe
Sitagliptin lahko bolnik jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno
Sitagliptina se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali 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 zdravila Adimuplan in drugih zdravil, ki bi lahko povzročila pankreatitis. V primeru potrjenega akutnega pankreatitisa se zdravila Adimuplan ne sme ponovno uvesti. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli pankreatitis.

Hipoglikemija pri zdravljenju v kombinaciji z ostalimi antihiperglikemiki
V kliničnih preskušanjih zdravila Adimuplan kot samostojnega zdravila in v kombinaciji z drugimi zdravili za katere ni znano, da povzročijo hipoglikemijo (tj. metforminom in/ali agonistom PPARγ) so pri bolnikih, ki so jemali sitagliptin, poročali o podobnih deležih hipoglikemije kot pri bolnikih, ki so jemali placebo. Hipoglikemijo so opazili pri uporabi sitagliptina v kombinaciji z insulinom ali sulfonilsečnino. Zato lahko za zmanjšanje tveganja za pojav hipoglikemije po potrebi zmanjšate odmerek sulfonilsečnine ali insulina (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara
Sitagliptin se izloča skozi ledvice. Za doseg podobnih plazemskih koncentracij sitagliptina, kot so pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo, se pri bolnikih z GFR < 45 ml/min ter bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo hemodializo ali peritonealno dializo, priporočajo manjši odmerki zdravila (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri presoji glede uporabe sitagliptina v kombinaciji z drugim antidiabetikom je treba preveriti pogoje za

uporabo tega zdravila pri bolnikih z ledvično okvaro.

Preobčutljivostne reakcije
V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s sitagliptinom. Te reakcije vključujejo anafilaksijo, angioedem in eksfoliativna stanja na koži, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom. Te reakcije so nastopile v prvih 3 mesecih po pričetku zdravljenja, v nekaterih primerih pa že po prvem odmerku. Če obstaja sum na preobčutljivostno reakcijo, morate prenehati zdravljenje s sitagliptinom. Oceniti morate tudi ostale možne vzroke za nastali zaplet ter začeti sladkorno bolezen zdraviti z drugimi zdravili.

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 sitagliptinom prekiniti.

Natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obložen tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na sitagliptin
Spodaj opisani klinični podatki kažejo, da je tveganje za klinično pomembne interakcije pri sočasni uporabi drugih zdravil majhno.

Študije *in vitro* 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 bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo. Zato je mogoče, da pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo močni zaviralci encima CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromicin) spremenijo farmakokinetiko sitagliptina. Učinkov močnih zaviralcev CYP3A4 pri ledvični okvari v klinični študiji niso ovrednotili.

Študije transporta *in vitro* 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.

Metformin: Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se pri sočasni uporabi večkratnih odmerkov metformina 1.000 mg dvakrat na dan in sitagliptina 50 mg dvakrat na dan farmakokinetika sitagliptina ni pomembneje spremenila.

Ciklosporin: Izvedena je bila študija, ki je ovrednotila učinek ciklosporina, močnega zaviralca 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 zaviralci p-glikoproteina.

Učinki sitagliptina na druga zdravila

Digoksin: Sitagliptin je imel majhen učinek na koncentracijo digoksina v plazmi. Po 10-dnevnem 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} pa povprečno za 18 %. Prilagoditve odmerka digoksina ne priporočamo. Vendar pa je treba pri sočasni uporabi sitagliptina in digoksina bolnike s tveganjem za toksične učinke digoksina spremljati.

Podatki *in vitro* 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
Ni zadostnih podatkov o uporabi sitagliptina pri nosečnicah. Študije na živalih so pri velikih odmerkih pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zaradi pomanjkanja podatkov pri ljudeh se sitagliptina med nosečnostjo ne sme jemati.

Dojenje
Ni znano, ali se sitagliptin izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se sitagliptin izloča v mleko. Med dojenjem se sitagliptina ne sme jemati.

Plodnost
Podatki za živali 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 nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa je treba pri vožnji ali upravljanju strojev upoštevati, da so poročali o omotici in zaspanosti.

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
Poročali so o resnih neželenih učinkih, vključno s pankreatitisom in preobčutljivostnimi reakcijami. O hipoglikemiji so poročali pri kombinaciji s sulfonilsečnino (4,7 % - 13,8 %) in z insulinom (9,6 %) (glejte poglavje 4.4).

Tabelarični pregled neželenih učinkov
Neželeni učinki so v nadaljevanju (preglednica 1) razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1. Pogostnost neželenih učinkov v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah samostojnega zdravljenja s sitagliptinom in v obdobju 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	
glavobol	pogosti
omotica	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
intersticijska pljučna bolezen*	neznana pogostnost
Bolezni prebavil	
zaprtje	občasni
bruhanje*	neznana pogostnost
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	
artralgija*	neznana pogostnost
mialgija*	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
Poleg zgoraj opisanih z zdravilom povezanih neželenih učinkov so ne glede na vzročno povezanost z zdravilom poročali o naslednjih neželenih učinkih s pojavnostjo najmanj 5 % in pogosteje pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom: okužba zgornjih dihal in nazofaringitis.
Dodatna neželena učinka, o katerima so poročali ne glede na vzročno povezanost z zdravilom in ki sta se pojavila pogosteje pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom (nista dosegala 5 % pojavnosti, vendar z > 0,5 % višjo pojavnostjo pri sitagliptinu kot v kontrolni skupini), sta bila osteoartritis in bolečina v okončinah.

Nekatere neželene učinke so opazili pogosteje v študijah kombinirane uporabe sitagliptina z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni kot v študijah samostojnega zdravljenja s sitagliptinom. Ti so vključevali hipoglikemijo (pogostnost – zelo pogosta v kombinaciji s sulfonilsečnino in metforminom), gripo (pogostnost – pogosta z insulinom (z ali brez metformina)), navzeo in bruhanje (pogostnost – pogosta z metforminom), flatulenco (pogostnost – pogosta z metforminom ali pioglitazonom), zaprtje (pogostnost – pogosta v kombinaciji s sulfonilsečnino in metforminom), periferni edem (pogostnost – pogosta s pioglitazonom ali v kombinaciji s pioglitazonom in metforminom), zaspanost in diarejo (pogostnost – občasna z metforminom) in suha usta (pogostnost – občasna z insulinom (z ali brez metformina)).

Pediatrična populacija
V kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih 10 do 17 let, je bil profil neželenih učinkov primerljiv s tistimi, ki so bili opaženi pri odraslih.

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 prejemali 100 mg sitagliptina na dan (ali 50 mg na dan, če so imeli izhodiščno eGFR ≥ 30 in < 50 ml/min/1,73 m^2), in 7.339 bolnikov, ki so prejemali 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 prejemali sitagliptin, podobna kot pri tistih, ki so prejemali 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 prejemali sitagliptin, in 2,5 % med tistimi, ki so prejemali placebo; med bolniki, ki v izhodišču niso prejemali insulina in/ali sulfonilsečnine, je bila pojavnost hude hipoglikemije 1,0 % med bolniki, ki so prejemali sitagliptin, in 0,7 % med tistimi, ki so prejemali placebo. Pojavnost s presojo 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 nacionalni center za poročanje: 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.

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

Odstranitev sitagliptina z dializo je zmerna. V kliničnih študijah se je med 3- do 4-urno hemodializo odstranilo približno 13,5 % odmerka. Če je klinično primerno, se po potrebi lahko hemodializo podaljša. Ni znano, če se sitagliptin odstrani s peritonealno dializo.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, Zaviralci dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4)
Oznaka ATC: A10BH01

Mehanizem delovanja
Sitagliptin spada v skupino peroralnih antidiabetikov, imenovanih zaviralci dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4). Izboljšanje urejenosti glikemije, ki so ga opazili pri tem zdravilu, je lahko posledica povečanja količine aktivnih inkretinov. Inkretini, med katere spadata glukagonu podobni peptid 1 (GLP-1 - *glucagon-like peptide-1*) in od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid (GIP - *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), se izločajo iz črevesja ves dan, njihova količina pa se po jedi poveča. Inkretini so del endokrinega sistema, ki sodeluje pri fiziološkem uravnavanju homeostaze glukoze. Če je koncentracija glukoze v krvi normalna ali zvišana, GLP-1 in GIP preko znotrajceličnih signalnih mehanizmov, ki vključujejo ciklični AMP, povečata sintezo in sproščanje insulina iz beta celic trebušne slinavke. Na živalskih modelih sladkorne bolezni tipa 2 je bilo dokazano, da zdravljenje z zaviralci GLP-1 ali DPP-4 izboljša odzivnost beta celic za glukozo in stimulira biosintezo ter izločanje insulina. Zaradi višje koncentracije insulina se poveča vstop glukoze v tkiva. Poleg tega GLP-1 zmanjšuje izločanje glukagona iz alfa celic trebušne slinavke. Zaradi manjše koncentracije glukagona skupaj z večjo koncentracijo insulina se zmanjša nastajanje glukoze v jetrih, kar se odraža z nižjimi vrednostmi glukoze v krvi. Učinki GLP-1 in GIP so odvisni od koncentracije glukoze, tako da pri nizkih vrednostih glukoze v krvi stimulacije sproščanja insulina in zaviranja izločanja glukagona z GLP-1 niso opazili. Oba, GLP-1 in GIP, močneje stimulirata sproščanje insulina, ko se koncentracije glukoze zvišajo nad normalne vrednosti. Poleg tega GLP-1 ne zmanjša normalnega odziva glukagona na hipoglikemijo. Aktivnost GLP-1 in GIP je omejena z encimom DPP-4, ki inkretine hitro hidrolizira do neaktivnih oblik. Sitagliptin preprečuje hidrolizo inkretinov z DPP-4 in tako povečuje plazemske koncentracije aktivnih oblik GLP-1 in GIP. S povečanjem količine aktivnih inkretinov sitagliptin povečuje izločanje insulina in zmanjšuje

količino glukagona na od količine glukoze odvisen način. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 s hiperglikemijo se zaradi spremembe količine insulina in glukagona zmanjša količina hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) in zmanjša koncentracija glukoze na tešče in po obroku. Mehanizem delovanja sitagliptina, ki je odvisen od koncentracije glukoze, se razlikuje od mehanizma delovanja sulfonilsečnin, ki povečajo izločanje insulina tudi pri nizkih koncentracijah glukoze in lahko tako pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 kot pri zdravih osebah povzročijo hipoglikemijo. Sitagliptin je močan in močno selektiven zaviralec encima DPP-4 in v terapevtskih koncentracijah ne zavira zelo sorodnih encimov DPP-8 ali DPP-9.

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 pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 sitagliptin izboljšal urejenost glikemije, kadar se je uporabljal sam ali v kombinaciji z drugimi zdravili pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (glejte preglednico 2).

Izvedeni sta bili dve študiji, ki sta ovrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina kot samostojnega zdravila. V dveh študijah, od katerih je ena trajala 18 druga pa 24 tednov, so se v primerjavi s placebom pri samostojnem zdravljenju s sitagliptinom v odmerku 100 mg enkrat na dan pomembno izboljšale vrednosti HbA_{1c}, vrednosti glukoze v plazmi na tešče in vrednosti glukoze v plazmi 2 uri po obroku. Opazili so izboljšanje surogatnih markerjev funkcije beta celic, vključno s HOMA-β (*Homeostasis Model Assessment-β*), razmerjem proinsulin/insulin in meritvami funkcije beta celic pri tolerančnem testu s hrano (s pogostim vzorčenjem). Pri bolnikih, ki so se zdravili s sitagliptinom, je bila opažena podobna pojavnost hipoglikemije kot pri bolnikih, ki so prejemali placebo. V nobeni od študij s sitagliptinom se telesna masa bolnikov v primerjavi z začetno vrednostjo ni povečala. Pri bolnikih, ki so prejemali placebo, se je telesna masa rahlo zmanjšala.

V dveh 24-tedenskih študijah s sitagliptinom, kot dodatnim zdravilom (v eni v kombinaciji z metforminom, v drugi v kombinaciji s pioglitazonom), so se v primerjavi s placebom pri uporabi sitagliptina v odmerku 100 mg enkrat na dan glikemični parametri pomembno izboljšali. Pri bolnikih, ki so prejemali sitagliptin, je bila sprememba telesne mase od izhodišča podobna kot pri bolnikih, ki so prejemali placebo. V teh študijah so pri bolnikih, ki so prejemali sitagliptin, poročali o podobni pojavnosti hipoglikemije, kot pri bolnikih, ki so prejemali placebo.

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 glimepiridu v kombinaciji z metforminom. Pri dodatku sitagliptina glimepiridu samemu ali glimepiridu in metforminu so se glikemični parametri pomembno izboljšali. Bolnikom, ki so prejemali sitagliptin, se je telesna masa v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo, zmerno povečala.

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 prejemali placebo. Tudi pojavnost hipoglikemije je bila pri bolnikih, ki so prejemali sitagliptin, in tistih, ki so prejemali placebo, podobna.

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 prejemali dvofazni insulin, je bil povprečni dnevni odmerek 70,9 enot/dan. Pri bolnikih, ki so prejemali srednje ali dolgodelujoči insulin, je bil povprečni dnevni odmerek 44,3 enot/dan. 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.

V 24-tedenski s placebom nadzorovani faktorski študiji začetnega zdravljenja, je sitagliptin v odmerku 50 mg dvakrat na dan v kombinaciji z metforminom (500 mg ali 1.000 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. Pri bolnikih, ki so se zdravili samo s sitagliptinom, se telesna masa v primerjavi z izhodiščem, ni spremenila. Pojavnost hipoglikemije je bila podobna v vseh skupinah.

Preglednica 2: Vrednosti HbA_{1c} v s placebom nadzorovanih študijah pri samostojnem in kombiniranem zdravljenju*

Študija	Srednja vrednost HbA_{1c} v izhodišču (%)	Srednja sprememba vrednosti HbA_{1c} od izhodišča (%)†	S placebom korigirana srednja sprememba vrednosti HbA_{1c} (%)† (95-odstotni IZ)
Študije samostojnega zdravljenja			
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan§ (N = 193)	8,0	-0,5	-0,6‡ (-0,8, -0,4)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan¶ (N = 229)	8,0	-0,6	-0,8‡ (-1,0, -0,6)
Študije kombiniranega zdravljenja			
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 s pioglitazonom¶ (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7‡ (-0,9, -0,5)
Sitagliptin 100 mg enkrat			

na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z glimepiridom[‖] (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6[‡] (-0,8, -0,3)
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)
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 1.000 mg (N = 178)	8,8	-1,9	-2,1[‡] (-2,3, -1,8)
Sitagliptin 100 mg enkrat na dan, dodan k že obstoječemu zdravljenju z insulinom (+/- metformin) [‖] (N = 305)	8,7	-0,6[¶]	-0,6[‡,¶] (-0,7, -0,4)

* 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 18. tednu

‖ HbA_{1c} (%) v 24. tednu

HbA_{1c} (%) v 26. tednu

¶ Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno glede na uporabo metformina pri 1. obisku (da/ne), glede na uporabo insulina pri

1. obisku (dvofazni oz. srednje ali dolgo delujoči) in glede na začetno vrednost. Vpliv izbranih sočasnih zdravljenj (metformin in insulin) na učinek sitagliptina ni bil značilen (p > 0,10).

Zasnovana je bila 24-tedenska z učinkovino (metforminom) nadzorovana študija, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina v odmerku 100 mg enkrat na dan (N=528) v primerjavi z metforminom (N=522) pri bolnikih, pri katerih urejenost glikemije z dieto in s telesno vadbo ni bila zadostna in ki niso bili na antihiperglikemičnem zdravljenju (brez zdravljenja vsaj 4 mesece). Srednji odmerek metformina je bil približno 1.900 mg na dan. Zmanjšanje vrednosti HbA_{1c} v primerjavi s srednjo začetno vrednostjo, ki je znašala 7,2 %, je bilo pri sitagliptinu -0,43 % in pri metforminu -0,57 % (*per protocol* analiza). Celokupna pojavnost z zdravilom povezanih neželenih učinkov v prebavilih je bila pri bolnikih, ki so prejemali sitagliptin, 2,7 %, pri bolnikih, ki so prejemali metformin, pa 12,6 %. V pojavnosti hipoglikemije med obema skupinama ni bilo pomembne razlike (sitagliptin 1,3 %; metformin 1,9 %). Telesna masa se je v primerjavi z izhodiščem zmanjšala v obeh skupinah (sitagliptin -0,6 kg; metformin -1,9 kg).

V študiji so primerjali učinkovitost in varnost dodatnega zdravljenja s sitagliptinom v odmerku 100 mg enkrat na dan ali z glipizidom (sulfonilsečnina) pri bolnikih z nezadostno urejeno glikemijo pri zdravljenju samo z metforminom. Sitagliptin je povzročil podobno zmanjšanje vrednosti HbA_{1c} kot glipizid. Povprečni odmerek glipizida, ki so ga uporabili v primerjalni skupini, je bil 10 mg na dan, pri čemer je ves čas študije približno 40 % bolnikov potrebovalo odmerek glipizida ≤ 5 mg/dan. Vendar pa je zaradi pomanjkanja učinkovitosti v skupini, ki je prejemala sitagliptin, zdravljenje prekinilo več bolnikov kot v skupini, ki je prejemala glipizid. Pri bolnikih, ki so prejemali sitagliptin, so opazili pomembno zmanjšanje povprečne telesne mase glede na začetno vrednost, v primerjavi s pomembnim povečanjem telesne mase pri bolnikih, ki so prejemali glipizid (-1,5 *vs.* +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 prejemala sitagliptin (4,9 %), pomembno manjša kot v skupini, ki je prejemala 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). Začetna vrednost HbA_{1c} je znašala 8,74 %, začetni odmerek insulina pa je bil 37 i.e./dan. Bolnikom je bilo naročeno, da si odmerek insulina glargin titrirajo glede na vrednosti glukoze na tešče v krvi, odvzeti iz prsta. V 24. tednu je povečanje dnevnega odmerka insulina pri bolnikih, ki so prejemali sitagliptin, znašalo 19 i.e./dan, pri bolnikih, ki so prejemali placebo, pa 24 i.e./dan. Zmanjšanje vrednosti HbA_{1c} je pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom in insulinom (z ali brez metformina), znašalo -1,31 %, pri bolnikih, ki so prejemali placebo in insulin (z ali brez metformina) pa -0,87 %; razlika je znašala -0,45 % [95 % IZ: -0,60, -0,29]. Pojavnost hipoglikemije je bila pri bolnikih, ki so prejemali sitagliptin in insulin (z ali brez metformina) 25,2 %, pri bolnikih, ki so prejemali placebo in insulin (z ali brez metformina) pa 36,8 %. Razlika je bila v glavnem zaradi večjega odstotka bolnikov, ki so doživeli 3 ali več epizod hipoglikemije v skupini, ki je prejemala placebo (9,4 proti 19,1 %). Razlike v pojavnosti hude hipoglikemije ni bilo.

Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro so izvedli študijo za primerjavo sitagliptina v odmerkih 25 ali 50 mg enkrat na dan in glipizida v odmerkih 2,5 do 20 mg/dan. Študija je vključevala 423 bolnikov s kronično ledvično okvaro (ocenjena hitrost glomerulne filtracije < 50 ml/min). Po 54 tednih je bilo povprečno zmanjšanje HbA_{1c} glede na izhodišče za sitagliptin -0,76 %, za glipizid pa -0,64 % (*Per-Protocol* analiza). V tej študiji sta bili učinkovitost in varnost sitagliptina v odmerkih 25 ali 50 mg enkrat na dan na splošno podobni kot v drugih študijah s samostojnim zdravilom pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Pojavnost hipoglikemije v skupini na sitagliptinu (6,2 %) je bila pomembno manjša kot

v skupini na glipizidu (17,0 %). Pomembna razlika med skupinama je bila tudi v spremembi telesne mase glede na izhodišče (sitagliptin -0,6 kg, glipizid +1,2 kg).

V drugi študiji so primerjali sitagliptin v odmerku 25 mg enkrat na dan in glipizid v odmerkih 2,5 do 20 mg/dan. Študija je zajemala 129 bolnikov s končno ledvično odpovedjo na dializi. Po 54 tednih je bilo povprečno zmanjšanje vrednosti HbA_{1c} glede na izhodišče za sitagliptin -0,72 %, za glipizid pa -0,87 %. V tej študiji sta bili učinkovitost in varnost sitagliptina v odmerku 25 mg enkrat na dan na splošno podobni kot v drugih študijah s samostojnim zdravilom pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Pojavnost hipoglikemije se med zdravljenima skupinama ni pomembno razlikovala (sitagliptin 6,3 %, glipizid 10,8 %)

V še eni študiji, ki je vključevala 91 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in s kronično ledvično okvaro (kreatininski očistek < 50 ml/min), sta bili varnost in tolerabilnost zdravljenja s sitagliptinom v odmerkih 25 ali 50 mg enkrat na dan na splošno podobni kot pri placebu. Poleg tega sta bili po 12 tednih povprečni zmanjšanji vrednosti HbA_{1c} (sitagliptin -0,59 %, placebo -0.18 %) in vrednosti glukoze v plazmi na tešče (sitagliptin -25,5 mg/dl, placebo -3.0 mg/dl) na splošno podobni kot v drugih študijah s samostojnim zdravilom pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo (glejte poglavje 5.2).

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 prejemali sitagliptin v odmerku 100 mg na dan (7.332 bolnikov) (ali 50 mg na dan, če so imeli izhodiščno eGFR ≥ 30 in < 50 ml/min/1,73 m^2) 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 m^2 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 m^2).

Med potekom študije je bila celokupna ocenjena povprečna (standardni odklon) razlika v HbA_{1c} med skupino, ki je prejemala sitagliptin in skupino, ki je prejemala 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 pektoris. 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 prejemali običajno zdravljenje brez sitagliptina (preglednica 3).

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

	sitagliptin 100 mg		placebo			
	N (%)	Pojavnost na 100 bolnik-let*	N (%)	Pojavnost na 100 bolnik-let*	Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	Vrednost p†
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 × (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
Izvedena je bila 54-tedenska, dvojno slepa študija, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost sitagliptina v odmerku 100 mg enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2, ki niso bili na antihiperglikemičnem zdravljenju vsaj 12 tednov (s HbA_{1c} 6,5 % do 10 %) ali pa so vsaj 12 tednov prejemali stabilen odmerek insulina (s HbA_{1c} 7 % do 10 %). Bolniki so bili randomizirani tako, da so 20 tednov prejemali sitagliptin v odmerku 100 mg enkrat na dan ali pa placebo.

Povprečna vrednost HbA_{1c} v izhodišču je znašala 7,5 %. Zdravljenje s sitagliptinom v odmerku 100 mg ni pokazalo pomembnega izboljšanja HbA_{1c} v 20. tednu. Zmanjšanje HbA_{1c} je pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom (N=95), znašalo 0,0 % v primerjavi z 0,2 % pri bolnikih, ki so prejemali placebo (N=95), kar predstavlja razliko -0,2 % (95 % IZ: -0,7, 0,3). Glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Po peroralni uporabi 100 mg odmerka 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 µ M•ur, vrednost C_{max} je bila 950 nM. Absolutna biološka uporabnost sitagliptina je približno 87 %. Sočasno zaužitje sitagliptina ter 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 100-mg intravenskem odmerku sitagliptina približno 198 litrov. Delež sitagliptina, reverzibilno vezanega na plazemske beljakovine, je majhen (38 %).

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

Po peroralnem odmerku [^{14}C]sitagliptina se je približno 16 % radioaktivnosti izločilo v obliki presnovkov sitagliptina. Šest presnovkov je bilo odkritih v sledeh, zanje pa se ne pričakuje, da sodelujejo pri zaviralnemu delovanju sitagliptina na DPP-4 v plazmi. Študije *in vitro* 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 zaviralec izoencimov CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ali 2B6 in ni induktor CYP3A4 ter CYP1A2.

Izločanje
Po dajanju peroralnega odmerka [^{14}C]sitagliptina zdravim osebam se je v enem tednu po prejemu odmerka približno 100 % prejete radioaktivnosti izločilo z blatom (13 %) ali urinom (87 %). Po prejemu 100 mg peroralnega odmerka 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 preko 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 lahko bil 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, zaviralec 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 zaviral prenosa z OAT3 (IC50=160 μ M) ali s p-glikoproteinom (do 250 μ M). V klinični študiji je sitagliptin imel majhen učinek na koncentracije digoksina v plazmi, kar kaže, da je sitagliptin lahko blagi zaviralec p-glikoproteina.

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

Ledvična okvara
Izvedena je bila odprta študija z enkratnim odmerkom, v kateri so ovrednotili farmakokinetiko zmanjšanega odmerka sitagliptina (50 mg) 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). Za doseg podobnih plazemskih koncentracij sitagliptina, kot so pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo, se pri bolnikih z GFR < 45 ml/min priporočajo manjši odmerki zdravila (glejte poglavje 4.2).

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, ne pričakujemo, 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 (v enkratnih odmerkih 50 mg, 100 mg ali 200 mg) so preučevali pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri tej populaciji je bila glede na odmerek prilagojena vrednost AUC sitagliptina v plazmi približno za 18 % nižja kot pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pri odmerku 100 mg. Ta razlika ne velja za klinično pomembno v

primerjavi s stalnim razmerjem FK/FD med 50 in 100 mg odmerkom pri odraslih bolnikih. Pri pediatričnih bolnikih, starih < 10 let, študij s sitagliptinom niso izvedli.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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, npr. 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 neželenih učinkov na plodnost.

Študije, izvedene s sitagliptinom na podganah, niso pokazale neželenih vplivov na pre-/post-natalni razvoj.

Pri študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja so pri mladičih podgan 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).

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

kalcijev hidrogenfosfat (E341)
mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E470b)
natrijev stearilfumarat

Obloga:
hipromeloza (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
makrogol (E1521)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172) (samo za 100 mg jakost)
smukec (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

OPA/Al/PVC//Al pretisni omoti
Prozorni PVC/PE/PVDC//Al pretisni omoti
HDPE plastenka z za otroke varno zaščitno zaporko in polipropilenskim pokrovčkom.

Pakiranja:
28, 30 ali 56 filmsko obloženih tablet.
Pakiranje z 28 x 1 ali 50 x 1 filmsko obloženimi tabletami v perforiranem deljivem pretisnem omotu s posameznimi odmerki.
Pakiranje s 30, 100 ali 120 filmsko obloženimi tabletami v plastenki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d. d.
Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana
Slovenija

8 ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02805/001-026

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 3. 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 19. 9. 2025

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 8. 2025