

1.3.1	Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Maysiglu 25 mg filmsko obložene tablete
Maysiglu 50 mg filmsko obložene tablete
Maysiglu 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Maysiglu 25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg sitagliptina.

Maysiglu 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg sitagliptina.

Maysiglu 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg sitagliptina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete (tablete)

Maysiglu 25 mg filmsko obložene tablete

Roza, okrogle, rahlo bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako K25 na eni strani tablete (premer približno 7 mm, debelina: 2,0–3,2 mm).

Maysiglu 50 mg filmsko obložene tablete

Svetlo oranžne, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani tablete. Na eni strani razdelilne zareze je vtisnjena oznaka K, na drugi strani razdelilne zareze pa oznaka 50 (premer približno 9 mm, debelina: 2,8–3,8 mm).

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

Maysiglu 100 mg filmsko obložene tablete

Rjavo oranžne, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani tablete. Na eni strani razdelilne zareze je vtisnjena oznaka K, na drugi strani razdelilne zareze pa oznaka 100 (premer približno 11 mm, debelina: 3,3–4,5 mm).

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je zdravilo Maysiglu 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.

1.3.1	Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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.
- z eno izmed sulfonilsečnin, če urejenost glikemije z dieto in s telesno aktivnostjo ter z zdravljenjem z največjim toleriranim odmerkom ene izmed sulfonilsečnin same ni zadostna, zdravljenje z metforminom pa zaradi kontraindikacij ali intolerance ni primerno.
- z agonistom receptorja gama, aktiviranega s peroksisomskim proliferatorjem (PPAR γ – *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) (tj. enim izmed tiazolidionov oz. glitazonov), če je njegova uporaba primerna in če urejenost glikemije z dieto in s telesno aktivnostjo ter z zdravljenjem samo z agonistom PPAR γ ni zadostna.

kot kombinacija treh peroralnih zdravil, in sicer v kombinaciji:

- z eno izmed sulfonilsečnin in z metforminom, če urejenost glikemije z dieto in s telesno aktivnostjo ter z dvojnimi zdravljenjem s tema zdraviloma ni zadostna.
- z agonistom PPAR γ in z metforminom, če je uporaba agonista PPAR γ primerna in če urejenost glikemije z dieto in s telesno aktivnostjo ter z dvojnimi zdravljenjem s tema zdraviloma ni zadostna.

Zdravilo Maysiglu je indicirano tudi kot dodatno zdravljenje k insulinu (z metforminom ali brez njega), 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 PPAR γ je treba odmerek metformina in/ali agonista PPAR γ ohraniti in zdravilo Maysiglu uporabljati sočasno.

Pri uporabi zdravila Maysiglu v kombinaciji z eno izmed sulfonilsečnin 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 zdravila Maysiglu, 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 drugega zdravila pri bolnikih z ledvično okvaro.

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije [GFR] ≥ 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 zdravila Maysiglu 50 mg enkrat na dan.

1.3.1	Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Ker je glede na ledvično delovanje potrebno prilagoditi odmerek, je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Maysiglu in periodično med zdravljenjem priporočljivo oceniti ledvično delovanje.

Jetna 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 pa se sitagliptin izloča predvsem skozi ledvice, ni pričakovati, da bi huda okvara jeter vplivala na njegovo farmakokinetiko.

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna.

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Zdravilo Maysiglu 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.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravilo Maysiglu se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Akutni pankreatitis

Uporaba zaviralcev 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 (s podpornim zdravljenjem ali brez njega), vendar pa so v zelo redkih primerih poročali o nekrotizirajočem ali hemoragičnem pankreatitisu in/ali smrti. Ob sumu na pankreatitis je treba prenehati z jemanjem zdravila Maysiglu in drugih zdravil, ki bi lahko povzročila pankreatitis. V primeru potrjenega akutnega pankreatitisa se zdravilo Maysiglu ne sme ponovno uvesti. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli pankreatitis.

Hipoglikemija pri zdravljenju v kombinaciji z drugimi antihiperglikemičnimi zdravili

V kliničnih preskušanjih sitagliptina kot samostojnega zdravila in v kombinaciji z drugimi zdravili, za katera ni znano, da bi povzročila hipoglikemijo (tj. metforminom in/ali agonistom PPAR γ), 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 z eno izmed sulfonilsečnin. Zato lahko za zmanjšanje tveganja za pojav hipoglikemije po potrebi zmanjšate odmerek sulfonilsečnine ali insulina (glejte poglavje 4.2).

1.3.1	Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ledvična okvara

Sitagliptin se izloča skozi ledvice. Za doseg podobnih plazemskih koncentracij sitagliptina, kot pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem, so pri bolnikih z GFR < 45 ml/min ter s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo hemodializo ali peritonealno dializo, priporočljivi 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 drugega zdravila pri bolnikih z ledvično okvaro.

Preobčutljivostne reakcije

V obdobju trženja zdravila so poročali o hudih 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 z zdravilom Maysiglu. 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 z zdravilom Maysiglu prekiniti.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, 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 bi lahko pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo močni zaviralci encima CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromicin) spremenili 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 transporter-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 Cmax sitagliptina povišali, in sicer AUC za približno 29 %, Cmax pa za približno 68 %. Te spremembe farmakokinetike sitagliptina niso smatrali za klinično pomembne. Ledvični

1.3.1	Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 povišala 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 za morebiten pojav le-teh.

Podatki *in vitro* kažejo, da sitagliptin ne zavira in tudi ne inducira izoenzimov CYP450. V kliničnih študijah sitagliptin ni pomembno spremenil farmakokinetike metformina, glibenklamida (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 z organskimi kationskimi prenašalci (OCT – *organic cationic transporters*) 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 in razvoja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zaradi pomanjkanja podatkov pri ljudeh se zdravilo Maysiglu 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 zdravilo Maysiglu 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

Zdravilo Maysiglu 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 somnolenci.

Poleg tega je treba bolnike, ki jemljejo zdravilo Maysiglu skupaj z eno izmed sulfonilsečnin 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).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so v nadaljevanju (preglednica 1) razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je definirana 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

1.3.1	Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preglednica 1: Pogostnost neželenih učinkov v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah samostojnega zdravljenja s sitagliptinom in v obdobju trženja sitagliptina

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 ledvičnega delovanja [*]	neznana pogostnost
akutna odpoved ledvic [*]	neznana pogostnost

^{*}Neželeni učinki so bili zabeleženi med spremljanjem v obdobju trženja sitagliptina.

[†]Glejte poglavje 4.4.

[‡]Glejte Študija srčno-žilne varnosti TECOS spodaj.

1.3.1	Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Opis izbranih neželenih učinkov

Poleg zgoraj opisanih z zdravilom povezanih neželenih učinkov so ne glede na vzročno povezanost z zdravilom poročali še o naslednjih neželenih učinkih s pojavnostjo najmanj 5 % in pogosteje pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom: okužba zgornjih dihal in nazofaringitis. Dodatna neželena učinka, o katerih 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 % večjo 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 metforminom ali brez njega)), 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), somnolenco in diarejo (pogostnost – občasna z metforminom) in suha usta (pogostnost – občasna z insulinom (z metforminom ali brez njega)).

Pediatrična populacija

V kliničnih preskušanjih sitagliptina pri pediatričnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih od 10 do 17 let, je bil profil neželenih učinkov primerljiv s profilom, opaženem 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 prejeli 100 mg sitagliptina na dan (ali 50 mg na dan, če so imeli začetno vrednost 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 na začetku uporabljali insulin in/ali eno izmed sulfonilsečnin, pojavnost hude hipoglikemije 2,7 % med tistimi, ki so prejeli sitagliptin, in 2,5 % med tistimi, ki so prejeli placebo; med bolniki, ki na začetku 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 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:

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

PI_Text067478_2	- Updated:	Page 7 of 18
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Simptomi

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 faze I niso opazili od odmerka odvisnih kliničnih neželenih učinkov sitagliptina pri odmerkih do 600 mg na dan v obdobjih do 10 dni in pri odmerkih do 400 mg na dan v obdobjih do 28 dni.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja je smiselna uvedba običajnih podpornih ukrepov, 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, ali se sitagliptin odstrani s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, antidiabetiki, brez insulinov; 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 uporabi sitagliptina, je lahko posledica povečanja količine aktivnih inkretinov (skupina polipeptidnih hormonov). Inkretini, med katere spadata glukagonu podobni peptid 1 (GLP 1 – *glucagon-like peptide-1*) in гастриčni insulinotropni polipeptid (GIP – *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), se izločajo iz črevesja ves dan, njihova količina pa se po jedi poveča. Inkretini so del endogenega sistema, ki sodeluje pri fiziološkem uravnavanju homeostaze glukoze. Če je koncentracija glukoze v krvi normalna ali zvečana, 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 GLP-1 ali zaviralci DPP-4 izboljša odzivnost beta celic na glukozo in stimulira biosintezo ter sproščanje insulina. Zaradi večje 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, močnejše stimulirata sproščanje insulina, ko se koncentracije glukoze zvečajo 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 teh sprememb količine insulina in glukagona zmanjša količina hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}; glikirani hemoglobin) 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 sproščanje insulina tudi pri majhnih koncentracijah glukoze in lahko tako pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 kot pri zdravih

1.3.1	Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 uporabljen kot samostojno zdravljenje povečal koncentracijo aktivnega GLP-1, pri čemer je tudi metformin, uporabljen kot samostojno zdravljenje, v podobnem obsegu povečal koncentracijo aktivnega in celokupnega GLP-1. Sočasno jemanje sitagliptina in metformina je imelo aditiven 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 kot samostojno zdravljenje 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 (FPG - *fasting plasma glucose*) 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 odzivnosti 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 prejeli placebo. V nobeni od študij s sitagliptinom se telesna masa bolnikov glede na začetno vrednost ni povečala, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, pri katerih 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 prejeli sitagliptin, je bila sprememba telesne mase glede na začetno vrednost podobna kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V teh študijah so pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, poročali o podobni pojavnosti hipoglikemije, kot pri bolnikih, ki so prejeli 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 prejeli sitagliptin, se je telesna masa v primerjavi z bolniki, ki so prejeli 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 prejeli placebo. Tudi pojavnost hipoglikemije je bila pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, in tistih, ki so prejeli 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 metforminom ali brez njega (vsaj 1.500 mg). Pri bolnikih, ki so prejeli dvofazni insulin (ki vsebuje mešanico dveh vrst insulina), je bil povprečni dnevni odmerek 70,9 enot/dan. Pri bolnikih, ki so prejeli srednjedolgodelujoči ali dolgodelujoči insulin, pa 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 začetno vrednost.

1.3.1	Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 glede na začetno vrednost 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 začetna vrednost HbA _{1c} (%)	Srednja sprememba vrednosti HbA _{1c} glede na začetno vrednost (%) [†]	Za placebo 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) ^{II}	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 ^{II} (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 ^{II} (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 ^{II} (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 ^{II} (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) ^{II} : sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8; -1,3)
začetno zdravljenje (dvakrat na dan) ^{II} : 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) ^{II} (N = 305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 ^{‡¶} (-0,7; -0,4)

1.3.1	Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

*Populacija vseh zdravljenih bolnikov ("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 v primerjavi s srednjedolgodeljujočim ali dolgodeljujočim) 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 antihyperglikemičnem zdravljenju (brez zdravljenja vsaj 4 mesece). Srednji odmerek metformina je bil približno 1.900 mg na dan. Znižanje 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 % (analiza *per protocol*). Celokupna pojavnost z zdravilom povezanih neželenih učinkov v prebavilih je bila pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, 2,7 %, pri bolnikih, ki so prejeli metformin, pa 12,6 %. V pojavnosti hipoglikemije med obema skupinama ni bilo pomembne razlike (sitagliptin 1,3 %; metformin 1,9 %). Telesna masa se je glede na začetno vrednost 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 dodatnega zdravljenja z glipizidom (sulfonilsečnina) pri bolnikih z nezadostno urejeno glikemijo, ki so se predhodno zdravili samo z metforminom. Sitagliptin je povzročil podobno znižanje 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 prejela sitagliptin, zdravljenje prekinilo več bolnikov kot v skupini, ki je prejela glipizid. Pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, so opazili pomembno zmanjšanje povprečne telesne mase glede na začetno vrednost, v primerjavi s pomembnim povečanjem telesne mase pri bolnikih, ki so prejeli glipizid (-1,5 kg v primerjavi s +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, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost vpliva sitagliptina na varčevanje z insulinom (odmerek sitagliptina 100 mg enkrat na dan), ki so ga med intenziviranjem insulinskega zdravljenja dodajali insulinu glarginu, z metforminom ali brez njega (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, naj si odmerek insulina glargina titrirajo glede na vrednosti glukoze na tešče v krvi, odvzeti iz prsta. V 24. tednu je povečanje dnevnega odmerka insulina pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, znašalo 19 i.e./dan, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 24 i.e./dan. Znižanje vrednosti HbA_{1c} je pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom in insulinom (z metforminom ali brez njega), znašalo -1,31 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo in insulin (z metforminom ali brez njega) pa -0,87 %; razlika je znašala -0,45 % [95 % IZ: -0,60; -0,29]. Pojavnost hipoglikemije je bila pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin in insulin (z metforminom ali brez njega) 25,2 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo in insulin (z metforminom ali brez njega) pa 36,8 %. Razlika je bila v glavnem zaradi večjega odstotka bolnikov, ki so doživeli 3 ali več epizod hipoglikemije v skupini, ki je prejela placebo (9,4 % v primerjavi z 19,1 %). Razlike v pojavnosti hude hipoglikemije ni bilo.

1.3.1	Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro so izvedli študijo za primerjavo sitagliptina v odmerkih 25 mg ali 50 mg enkrat na dan in glipizida v odmerkih 2,5 mg 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 znižanje vrednosti HbA_{1c}, glede na začetno vrednost, za sitagliptin -0,76 %, za glipizid pa -0,64 % (analiza *per protocol*). V tej študiji sta bili učinkovitost in varnost sitagliptina v odmerkih 25 mg ali 50 mg enkrat na dan na splošno podobni kot v drugih študijah s samostojnim zdravilom pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem. Pojavnost hipoglikemije v skupini, ki je prejela sitagliptin (6,2 %), je bila pomembno manjša kot v skupini, ki je prejela glipizid (17,0 %). Pomembna razlika med skupinama je bila tudi v spremembi telesne mase glede na začetno vrednost (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 mg do 20 mg/dan. Študija je zajemala 129 bolnikov s končno ledvično odpovedjo na dializi. Po 54 tednih je bilo povprečno znižanje vrednosti HbA_{1c} glede na začetno vrednost 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 normalnim ledvičnim delovanjem. 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 prenašanje zdravljenja s sitagliptinom v odmerkih 25 mg ali 50 mg enkrat na dan na splošno podobni kot pri placebo. Poleg tega sta bili po 12 tednih povprečni znižanji 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 normalnim ledvičnim delovanjem (glejte poglavje 5.2).

TECOS je bila randomizirana študija, ki je v populaciji z namenom zdravljenja vključevala 14.671 bolnikov z vrednostjo HbA_{1c} ≥ 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 začetno vrednost eGFR ≥ 30 in < 50 ml/min/1,73 m²) ali placebo (7.339 bolnikov), kar je bilo dodano običajnemu zdravljenju glede na regionalne smernice za HbA_{1c} in srčno-žilne dejavnike tveganja. Bolniki z vrednostjo 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 srčno-žilne smrti ter prvega pojava miokardnega infarkta brez smrtnega izida, možganske kapi brez smrtnega izida ali hospitalizacije zaradi nestabilne angine pectoris. Sekundarni srčno-žilni opazovani dogodki so vključevali srčno-žilno smrt, prvi pojav 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).

1.3.1	Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

	sitagliptin 100 mg		placebo		Razmerje tveganja (HR - Hazard Ratio) (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 pectoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
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 pectoris	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 $100 \times (\text{celotno število bolnikov z } \geq 1 \text{ dogodkom med ustreznim obdobjem izpostavljenosti na celotno število bolnik-let spremljanja})$.

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

[‡]Analiza hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja je upoštevala (tj. je bila prilagojena za) anamnezo srčnega popuščanja na začetku.

1.3.1	Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 HbA1c 6,5 % do 10 %) ali pa so vsaj 12 tednov prejeli stabilen odmerek insulina (s HbA1c 7 % do 10 %). Bolniki so bili randomizirani tako, da so 20 tednov prejeli sitagliptin v odmerku 100 mg enkrat na dan ali pa placebo.

Povprečna vrednost HbA1c v izhodišču je znašala 7,5 %. Zdravljenje s sitagliptinom v odmerku 100 mg ni pokazalo pomembnega izboljšanja HbA1c v 20. tednu. Zmanjšanje HbA1c je pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom (N=95), znašalo 0,0 % v primerjavi z 0,2 % pri bolnikih, ki so prejeli 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 $\mu M \cdot ur$, 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 zdravilo Maysiglu lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Vrednost AUC sitagliptina v plazmi se je poveševala sorazmerno z odmerkom. Za vrednosti C_{max} in C_{24ur} niso ugotovili sorazmernega povišanja z odmerkom (vrednost C_{max} se je poveševala bolj kot sorazmerno, vrednost C_{24ur} pa se je poveševala 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 sledih, zanje pa se ne pričakuje, da sodelujejo pri zaviralnem 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 so pokazali, da sitagliptin ni zaviralec izoenzimov 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 z ledvično sekrecijo in vključuje aktivno tubularno sekrecijo. Sitagliptin je substrat za humani organski anionski transporter-3 (hOAT-3 – *human organic anion transporter-3*), ki bi lahko bil vključen v izločanje sitagliptina skozi ledvice. Klinični pomen hOAT-3

1.3.1	Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 transporta uravnanega z OAT3 ($IC_{50} = 160 \mu M$) ali s p-glikoproteinom (do $250 \mu M$). V klinični študiji je sitagliptin imel majhen učinek na koncentracije digoksina v plazmi, kar kaže, da je sitagliptin lahko blag zaviralec p-glikoproteina.

Značilnosti pri bolnikih

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

Ledvična okvara

Izvedena je bila odprta študija z enim samim odmerkom, v kateri so ovrednotili farmakokinetiko zmanjšane odmerka sitagliptina (50 mg) pri bolnikih z različnimi stopnjami kronične ledvične okvare v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami. V študiji so sodelovali bolniki z blago, zmerno in hudo ledvično okvaro ter bolniki s končno ledvično odpovedjo na hemodializi. Poleg tega so učinke ledvične okvare na farmakokinetiko sitagliptina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro (vključno s končno ledvično odpovedjo) ocenili s pomočjo analiz populacijske farmakokinetike.

V primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami so se pri bolnikih z blago ledvično okvaro ($GFR \geq 60$ do < 90 ml/min) vrednosti plazemske AUC sitagliptina povečale za približno 1,2-krat, pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ($GFR \geq 45$ do < 60 ml/min) pa za približno 1,6-krat. Ker takšna povečanja niso klinično pomembna, pri teh bolnikih odmerka ni treba prilagoditi.

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ($GFR \geq 30$ do < 45 ml/min) so opazili približno 2-krat višje vrednosti plazemske AUC sitagliptina, pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ($GFR < 30$ ml/min), vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo na hemodializi, pa so opazili približno 4-krat višje vrednosti plazemske AUC sitagliptina. Sitagliptin se je zmerno odstranil s hemodializo (13,5 % pri 3- do 4-urni hemodializi, ki se je začela 4 ure po odmerku). Za doseg podobnih plazemskih koncentracij sitagliptina, kot so pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem, pri bolnikih z $GFR < 45$ ml/min priporočamo manjše odmerke zdravila (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u ≤ 9) odmerka zdravila Maysiglu 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 bolniki

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna. Glede na analizo populacijske farmakokinetike na podlagi podatkov iz faze I in II, 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.

1.3.1	Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Druge značilnosti pri bolnikih

Na osnovi spola, rase ali indeksa telesne mase (ITM) odmerka ni treba prilagajati. Na osnovi sestavljene analize farmakokinetičnih podatkov (iz faze I) in analize populacijske farmakokinetike (na osnovi podatkov iz faze I in II) 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, škodljivih učinkov pa niso opazili pri izpostavljenosti, ki 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 pri kateri niso opazili 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 pri človeku, 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 velike meje varnosti (19-kratna izpostavljenost brez škodljivega učinka) teh neoplastičnih sprememb nimamo za pomembne za uporabo pri človeku.

Pri samcih in samicah podgan, ki so sitagliptin prejeli pred in med obdobjem parjenja, niso opazili neželenih učinkov na plodnost.

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

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja 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 samico mater opažena pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 29-krat večja od izpostavljenosti pri človeku. Zaradi velike meje varnosti te ugotovitve ne kažejo na relevantno tveganje za sposobnost razmnoževanja pri ljudeh. Pri podganah v laktaciji se je sitagliptin v znatnih količinah izločal v mleko (razmerje mleko/plazma 4 : 1).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
kalcijev hidrofosfat
premreženi natrijev karmelozat
natrijev stearilfumarat

1.3.1	Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

magnezijev stearat

Filmska obloga

Opadry 85F280010 II HP bela:

polivinilalkohol

makrogol 3350

titanov dioksid (E171)

smukec

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potreba.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 14, 28, 30, 56, 60, 90 in 98 filmsko obloženih tablet, v škatli.

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

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/20/02692/001-021

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. 3. 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 25. 2. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

PI_Text067478_2	- Updated:	Page 17 of 18
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

14. 7. 2024