SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Fordiab 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži sitagliptinklorid hidrat u količini od 50 mg sitagliptina i 1000 mg metforminklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ovalna, bikonveksna, smeđa filmom obložena tableta, dimenzija otprilike 21,5 mm x10 mm, s utisnutom oznakom " S477" s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

U odraslih bolesnika s dijabetesom mellitus tipa 2:

Fordiab je indiciran kao dopuna dijeti i tjelovježbi za poboljšanje regulacije glikemije u bolesnika u kojih ista nije odgovarajuće regulirana primjenom najviše podnošljive doze samo metformina ili u onih koji se već liječe kombinacijom sitagliptina i metformina.

Fordiab je indiciran u kombinaciji sa sulfonilurejom (tj. kao dio trojne kombinirane terapije) kao dopuna dijeti i tjelovježbi u bolesnika koji nisu odgovarajuće regulirani primjenom najviše podnošljive doze metformina i sulfonilureje.

Fordiab je indiciran kao dio trojne kombinirane terapije s agonistom receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma,* PPARγ) (tj. tiazolidindionom) kao dopuna dijeti i tjelovježbi u bolesnika koji nisu odgovarajuće regulirani primjenom najviše podnošljive doze metformina i agonista PPARγ.

Fordiab je također indiciran kao dodatak inzulinu (tj. kao dio trojne kombinirane terapije), a kao dopuna dijeti i tjelovježbi, za poboljšanje regulacije glikemije u bolesnika u kojih stabilna doza inzulina i samo metformin ne omogućavaju odgovarajuću regulaciju glikemije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje
Dozu antihiperglikemijske terapije s lijekom Fordiab treba prilagoditi svakom pojedinom bolesniku prema postojećem režimu, učinkovitosti i podnošljivosti, ne prelazeći pritom najvišu preporučenu dnevnu dozu sitagliptina od 100 mg.

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega (GFR ≥ 90 ml/min)

Za bolesnike u kojih glikemija nije odgovarajuće regulirana monoterapijom najvišom podnošljivom dozom metformina
U bolesnika koji nisu odgovarajuće regulirani samo metforminom, uobičajena početna doza mora biti 50 mg sitagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) plus dosadašnja doza metformina.

Za bolesnike koji se prebacuju s istodobne primjene sitagliptina i metformina
Za bolesnike koji se prebacuju s istodobne primjene sitagliptina i metformina, liječenje lijekom Fordiab mora započeti dosadašnjim dozama sitagliptina i metformina.

Za bolesnike u kojih glikemija nije odgovarajuće regulirana dvojnom kombiniranom terapijom s najvišom podnošljivom dozom metformina i sulfonilureje
Doza mora biti 50 mg sitagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj. Kad se sitagliptin/metformin primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom, možda će biti potrebno sniziti dozu sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od razvoja hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Za bolesnike u kojih glikemija nije odgovarajuće regulirana dvojnom kombiniranom terapijom najvišom podnošljivim dozom metformina i agonista PPARγ
Doza mora biti 50 mg sitagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj.

Za bolesnike u kojih glikemija nije odgovarajuće regulirana dvojnom kombiniranom terapijom s inzulinom i najvišom podnošljivom dozom metformina
Doza mora biti 50 mg sitagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj. Kad se sitagliptin/metformin primjenjuje u kombinaciji s inzulinom, možda će biti potrebno sniziti dozu inzulina kako bi se smanjio rizik od razvoja hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Za različite doze metformina, kombinacija sitagliptina i metformina također može biti dostupna u jačinama od 50 mg sitagliptina i 850 mg metforminklorida.

Svi bolesnici moraju se i dalje pridržavati preporučene dijete s odgovarajućom raspodjelom unosa ugljikohidrata tijekom dana.

Posebne populacije
Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije [engl. *glomerular filtration rate*, GFR] ≥ 60 ml/min). GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

Maksimalnu dnevnu dozu metformina treba po mogućnosti podijeliti u 2-3 dnevne doze.
Čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4) potrebno je provjeriti prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina u bolesnika s GFR<60 ml/min.

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Fordiab, potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

GFR ml/min	**Metformin**	**Sitagliptin**
60-89	*Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.*	*Maksimalna dnevna doza je 100 mg.*
45-59	*Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.*	*Maksimalna dnevna doza je 100 mg.*

30-44	*Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.*	*Maksimalna dnevna doza je 50 mg.*
< 30	*Metformin je kontraindiciran.*	*Maksimalna dnevna doza je 25 mg.*

Oštećenje funkcije jetre
Sitagliptin/metformin se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe
Budući da se metformin i sitagliptin izlučuju putem bubrega, s povećanjem životne dobi sitagliptin/metformin treba primjenjivati uz oprez. Potrebno je pratiti funkciju bubrega radi sprječavanja laktacidoze povezane s metforminom, pogotovo u starijih osoba (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija
Sitagliptin/metformin se zbog nedostatne djelotvornosti ne smije primjenjivati u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2. Sitagliptin/metformin se nije ispitivao u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina.

Način primjene
Fordiab se mora uzimati dvaput na dan s hranom kako bi se smanjile gastrointestinalne nuspojave povezane s metforminom.

4.3 Kontraindikacije

Sitagliptin/metformin je kontraindiciran u bolesnika:

- preosjetljivih na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)
- s bilo kojom vrstom akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza)
- s dijabetičkom pretkomom
- s teškim zatajenjem bubrega (GFR<30 ml/min) (vidjeti dio 4.4)
- s akutnim stanjima koja mogu utjecati na funkciju bubrega kao što su:
  - dehidracija
  - teška infekcija
  - šok
  - intravaskularna primjena kontrastnog sredstva koje sadrži jod (vidjeti dio 4.4)
- s akutnom ili kroničnom bolešću koja može izazvati hipoksiju tkiva kao što su:
  - zatajenje srca ili pluća
  - nedavni infarkt miokarda
  - šok
- s oštećenjem funkcije jetre
- s akutnim trovanjem alkoholom, alkoholizmom
- koji doje

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito
Sitagliptin/metformin se ne smije primjenjivati u bolesnika s dijabetesom tipa 1 ili za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Akutni pankreatitis

Primjena inhibitora DPP-4 povezuje se s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba informirati o karakterističnom simptomu akutnog pankreatitisa: perzistirajućoj jakoj boli u abdomenu. Nakon obustave sitagliptina opaženo je povlačenje pankreatitisa (sa ili bez potpornog liječenja), no prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragijskog pankreatitisa i/ili smrti. Posumnja li se na pankreatitis, mora se prekinuti primjena sitagliptina/metformina i drugih lijekova za koje se sumnja da bi ga mogli izazvati; potvrdi li se akutni pankreatitis, liječenje sitagliptinom/metforminom ne smije se ponovno započeti.

Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Laktacidoza

Laktacidoza, rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teško povraćanje ili proljev, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Funkcija bubrega

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovito nakon toga (vidjeti dio 4.2). Sitagliptin/metformin je kontraindiciran u bolesnika s GFR<30 ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega (vidjeti dio 4.3).

Hipoglikemija

Bolesnici koji sitagliptin/metformin primaju u kombinaciji sa sulfonilurejom ili s inzulinom mogu biti izloženi riziku od razvoja hipoglikemije. Stoga može biti neophodno sniziti dozu sulfonilureje ili inzulina.

Reakcije preosjetljivosti

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti u bolesnika liječenih sitagliptinom. Te reakcije uključuju anafilaksiju, angioedem i eksfolijativna stanja kože, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom. Ove su reakcije nastupile unutar prva 3 mjeseca nakon početka liječenja sitagliptinom, a u nekim slučajevima prijavljene su nakon prve doze. Pri sumnji na reakciju preosjetljivosti treba prekinuti liječenje sitagliptinom/metforminom, procijeniti koji su drugi mogući uzroci te započeti liječenje dijabetesa drugim lijekovima (vidjeti dio 4.8).

Bulozni pemfigoid

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je bulozni pemfigoid u bolesnika koji uzimaju inhibitore DPP-4, uključujući sitagliptin. Pri sumnji na bulozni pemfigoid treba prekinuti liječenje sitagliptinom/metforminom.

Kirurški zahvat

Primjena sitagliptina/metformina mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od

kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Primjena jodiranog kontrastnog sredstva
Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu sitagliptina/metformina treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Promjena u kliničkom statusu bolesnika s prethodno reguliranim dijabetesom tipa 2
Ako se razviju laboratorijski nalazi koji odstupaju od normalnih vrijednosti ili klinička bolest (posebno nejasna i loše definirana bolest) u bolesnika s prethodno dobro reguliranim dijabetesom tipa 2 sitagliptinom/metforminom, treba odmah potražiti znakove ketoacidoze ili laktacidoze. Procjena treba uključivati određivanje elektrolita i ketona u serumu, glukoze u krvi te, ako je indicirano, razine pH krvi, laktata, piruvata i metformina. Ako se dogodi acidoza bilo kojeg oblika, mora se odmah prekinuti primjena lijeka i započeti s drugim odgovarajućim korektivnim mjerama.

Nedostatak vitamina B12
Metformin može sniziti razine vitamina B12 u serumu. Rizik od nastanka niskih razina vitamina B12 povećava se s povećanjem doze metformina, trajanjem liječenja i/ili u bolesnika s čimbenicima rizika za koje je poznato da uzrokuju nedostatak vitamina B12. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B12 (kao kod anemije ili neuropatije), potrebno je pratiti razine vitamina B12 u serumu. Periodično praćenje vitamina B12 moglo bi biti potrebno u bolesnika s čimbenicima rizika za nedostatak vitamina B12. Potrebno je nastaviti terapiju metforminom sve dok se podnosi i nije kontraindicirana te dok se pazi da se nedostatak vitamina B12 odgovarajuće korigira, u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama.

Pomoćne tvari
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno uzimanje višekratnih doza sitagliptina (50 mg dvaput na dan) i metformina (1000 mg dvaput na dan) u bolesnika s dijabetesom tipa 2, nisu značajno utjecali na farmakokinetiku sitagliptina ni metformina.

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja interakcija drugih lijekova sa sitagliptinom/metforminom; međutim, takva su ispitivanja provedena s djelatnim tvarima, sitagliptinom i metforminom, pojedinačno.

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Alkohol
Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Jodirana kontrastna sredstva
Primjena sitagliptina/metformina se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Kombinacije čija primjena zahtjeva mjere opreza
Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAIL-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste

receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega

Istodobna primjena lijekova koji ometaju zajedničke tubularne transportne sustave u bubrezima koji sudjeluju u eliminaciji metformina putem bubrega (npr., inhibitori transportera organskih kationa-2 [engl. *organic cationic transporter-2*, OCT2] / transportera za ekstruziju više lijekova i toksina [engl. *multidrug and toxin extrusion,* MATE] kao što su ranolazin, vandetanib, dolutegravir i cimetidin) može povećati sistemsku izloženost metforminu i rizik od laktacidoze. Razmotrite koristi i rizike istodobne primjene. Kad se takvi lijekovi primjenjuju istodobno, potrebno je razmotriti pažljivo praćenje glikemijske kontrole, prilagodbu doze unutar preporučenog raspona doziranja i promjene u liječenju šećerne bolesti.

Glukokortikoidi (dani sistemskim i lokalnim putem), beta-2 agonisti i diuretici sami po sebi imaju hiperglikemijsku aktivnost. O tome treba informirati bolesnika i češće pratiti glukozu u krvi, a osobito na početku liječenja ovim lijekovima. Ako je potrebno, dozu antihiperglikemijskih lijekova treba prilagoditi tijekom terapije s drugim lijekovima ili nakon prekida liječenja.

ACE-inhibitori mogu sniziti razine glukoze u krvi. Ako je potrebno, dozu antihiperglikemijskih lijekova treba prilagoditi tijekom terapije drugim lijekovima ili nakon prekida liječenja.

Učinci drugih lijekova na sitagliptin
In vitro i klinički podaci opisani niže ukazuju na nizak rizik od klinički značajnih interakcija nakon istodobne primjene s drugim lijekovima.

Istraživanja *in vitro* ukazuju na to da je za ograničeni metabolizam sitagliptina primarno odgovoran enzim CYP3A4, a pridonosi mu i CYP2C8. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, metabolizam, uključujući onaj putem CYP3A4, ima tek manju ulogu u klirensu sitagliptina. Metabolizam može igrati značajniju ulogu u eliminaciji sitagliptina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnoj fazi bubrežne bolesti. Stoga je moguće da potentni inhibitori CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromicin) mogu promijeniti farmakokinetiku sitagliptina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnom fazom bubrežne bolesti. Učinci potentnih inhibitora CYP3A4 u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nisu procijenjeni u kliničkom ispitivanju.

Istraživanja transporta *in vitro* pokazala su da je sitagliptin supstrat p-glikoproteina i organskog anionskog transportera- 3 (OAT3). Probenecid je inhibirao transport sitagliptina *in vitro* posredovan OAT3, premda se rizik od klinički značajnih interakcija smatra malim. Nije ispitana istodobna primjena sitagliptina s inhibitorima OAT3 *in vivo*.

Ciklosporin: Provedeno je ispitivanje učinka ciklosporina, potentnog inhibitora p-glikoproteina, na farmakokinetiku sitagliptina. Pri istodobnoj primjeni jedne oralne doze sitagliptina od 100 mg i jedne oralne doze ciklosporina od 600 mg AUC sitagliptina povećao se za oko 29%, a C_{max} za oko 68%. Ove promjene u farmakokinetici sitagliptina ne smatraju se klinički značajnima. Bubrežni klirens sitagliptina nije značajno promijenjen. Stoga se ne očekuju značajne interakcije s drugim inhibitorima p-glikoproteina.

Učinci sitagliptina na druge lijekove
Digoksin: Sitagliptin je imao malen učinak na koncentracije digoksina u plazmi. Nakon istodobne primjene digoksina u dozi od 0,25 mg i sitagliptina u dozi od 100 mg na dan u trajanju od 10 dana, AUC digoksina u plazmi porastao je u prosjeku za 11%, a C_{max} u plazmi za prosječno 18%. Ne preporučuje se prilagodba doze digoksina. Ipak, bolesnike s rizikom od toksičnosti digoksina treba pratiti kada se sitagliptin i digoksin primjenjuju istodobno.

Podaci iz *in vitro* istraživanja ukazuju na to da sitagliptin ne inhibira niti inducira izoenzime CYP450. U kliničkim ispitivanjima sitagliptin nije značajno promijenio farmakokinetiku metformina, gliburida, simvastatina, roziglitazona, varfarina ili oralnih kontraceptiva, pružajući *in vivo* dokaz o niskoj

sklonosti za uzrokovanje interakcija sa supstratima CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i organskog kationskog transportera (OCT). Sitagliptin može biti blagi inhibitor p-glikoproteina *in vivo*.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema odgovarajućih podataka o primjeni sitagliptina u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost sitagliptina pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3).

Ograničena količina podataka ukazuje na to da primjena metformina u trudnica nije povezana s povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija. Istraživanja na životinjama s metforminom nisu pokazala štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija i fetusa, porod i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Sitagliptin/metformin se ne smije uzimati tijekom trudnoće. Ako bolesnica želi zatrudnjeti ili zatrudni, treba prekinuti liječenje i bolesnicu čim prije prebaciti na liječenje inzulinom.

Dojenje
Nisu provedena istraživanja kombinacije djelatnih tvari ovog lijeka na životinjama u laktaciji. Istraživanja provedena s djelatnim tvarima zasebno pokazala su da se oboje, sitagliptin i metformin, izlučuju u mlijeko štakorica u laktaciji. Metformin se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Nije poznato izlučuje li se sitagliptin u majčino mlijeko. Stoga dojilje ne smiju uzimati sitagliptin/metformin (vidjeti dio 4.3).

Plodnost
Podaci iz istraživanja na životinjama ne pokazuju da liječenje sitagliptinom ima učinak na plodnost mužjaka ni ženki. Nema podataka u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sitagliptin/metformin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, kod upravljanja vozilima ili rada sa strojevima treba uzeti u obzir da su pri primjeni sitagliptina prijavljene omaglica i somnolencija.

Bolesnike također treba upozoriti da postoji rizik od razvoja hipoglikemije kad se sitagliptin/metformin uzima u kombinaciji sa sulfonilurejom ili s inzulinom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Nisu provedena terapijska klinička ispitivanja sa sitagliptin/metformin tabletama, međutim, pokazana je bioekvivalencija sitagliptina/metformina i istodobne primjene kombinacije sitagliptina i metformina (vidjeti dio 5.2). Prijavljene su ozbiljne nuspojave uključujući pankreatitis i reakcije preosjetljivosti. Hipoglikemija je prijavljena u kombinaciji sa sulfonilurejom (13,8%) i inzulinom (10,9%).

Tablični popis nuspojava

Sitagliptin i metformin
Nuspojave su u nastavku navedene prema MedDRA preferiranom pojmu i razvrstane po klasifikaciji organskih sustava i ukupnoj učestalosti (Tablica 1).

U ovom odjeljku učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Učestalost nuspojava utvrđenih iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja samih sitagliptina i metformina i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojava	Učestalost nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
trombocitopenija	rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	
reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke odgovore[*,†]	nepoznata učestalost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
hipoglikemija[†]	često
snižene razine/ nedostatak vitamina B12[†]	često
Poremećaji živčanog sustava	
somnolencija	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
intersticijska bolest pluća[*]	nepoznata učestalost
Poremećaji probavnog sustava	
mučnina	često
flatulencija	često
povraćanje	često
proljev	manje često
konstipacija	manje često
bol u gornjem dijelu abdomena	manje često
akutni pankreatitis[*,†,‡]	nepoznata učestalost
hemoragijski i nekrotizirajući pankreatitis sa ili bez smrtnog ishoda[*,†]	nepoznata učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
pruritus[*]	manje često
angioedem[*,†]	nepoznata učestalost
osip[*,†]	nepoznata učestalost
urtikarija[*,†]	nepoznata učestalost
kožni vaskulitis[*,†]	nepoznata učestalost
eksfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom[*,†]	nepoznata učestalost
bulozni pemfigoid[*]	nepoznata učestalost
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
artralgija[*]	nepoznata učestalost
mialgija[*]	nepoznata učestalost
bol u ekstremitetima[*]	nepoznata učestalost
bol u leđima[*]	nepoznata učestalost
artropatija[*]	nepoznata učestalost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
poremećaj funkcije bubrega[*]	nepoznata učestalost
akutno zatajenje bubrega[*]	nepoznata učestalost

[*]Nuspojave su utvrđene praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet.

[†]**Vidjeti dio 4.4.**

[‡] Vidjeti odlomak *"Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti TECOS"* u nastavku.

Opis odabranih nuspojava
Neke nuspojave su primijećene češće u ispitivanjima kombinirane primjene sitagliptina i metformina s drugim lijekovima za liječenje dijabetesa nego u ispitivanjima sitagliptina i metformina samih.To je uključivalo hipoglikemiju (učestalost vrlo česta sa sulfonilurejom ili inzulinom), konstipaciju (česta sa sulfonilurejom), periferni edem (česta s pioglitazonom) te glavobolju i suha usta (manje česta s inzulinom).

Sitagliptin
U monoterapijskim ispitivanjima sitagliptina u dozi od 100 mg jedanput na dan u odnosu na placebo, prijavljene nuspojave bile su: glavobolja, hipoglikemija, konstipacija i omaglica.

Nuspojave prijavljene u najmanje 5% tih bolesnika, bez obzira jesu li povezane s primjenom lijeka ili ne, uključivale su infekciju gornjeg respiratornog trakta i nazofaringitis. Dodatno, prijavljeni su i osteoartritis te bol u ekstremitetima, uz kategoriju učestalosti manje često (učestalost u bolesnika liječenih sitagliptinom bila je > 0,5% veća nego u kontrolnoj skupini).

Metformin
Gastrointestinalni simptomi bili su prijavljeni vrlo često u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja u promet metformina. Gastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja, proljeva, bolova u abdomenu i gubitka apetita najčešće se javljaju tijekom početka terapije i u većini se slučajeva spontano sami povuku. Dodatne nuspojave povezane s metforminom uključuju metalni okus (često), laktacidozu, poremećaj funkcije jetre, hepatitis, urtikariju, eritem i svrbež (vrlo rijetko). Kategorije učestalosti temelje se na podacima dostupnima iz Sažetka opisa svojstava lijeka za metformin dostupan na tržištu Europske unije.

Pedijatrijska populacija
U kliničkim ispitivanjima sitagliptina/metformina u pedijatrijskih bolesnika s dijabetesom mellitus tipa 2 u dobi od 10 do 17 godina profil nuspojava načelno je bio usporediv s onim opaženim u odraslih. U pedijatrijskih je bolesnika liječenje sitagliptinom bilo povezano s povećanim rizikom od hipoglikemije, neovisno o tome jesu li primali inzulin kao osnovnu terapiju ili ne.

Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti TECOS
Ispitivanje procjene kardiovaskularnog ishoda kod primjene sitagliptina (engl. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) uključivalo je 7332 bolesnika liječena sitagliptinom u dozi od 100 mg na dan (ili 50 mg na dan ako je početni eGFR bio ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m^2) i 7339 bolesnika koji su primali placebo u populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje. Obje su terapije bile dodatak standardnom liječenju usmjerenom na regionalne standardne vrijednosti HbA_{1c} i faktore kardiovaskularnog (KV) rizika. Ukupna incidencija ozbiljnih nuspojava u bolesnika liječenih sitagliptinom bila je slična onoj u bolesnika koji su primali placebo.

U populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje, incidencija teške hipoglikemije među bolesnicima koji su na početku ispitivanja primjenjivali inzulin i/ili sulfonilureju iznosila je 2,7% u bolesnika liječenih sitagliptinom te 2,5% u onih koji su primali placebo; incidencija teške hipoglikemije među bolesnicima koji nisu primjenjivali inzulin i/ili sulfonilureju na početku ispitivanja iznosila je 1,0% u bolesnika liječenih sitagliptinom te 0,7% u onih koji su primali placebo. Incidencija neovisno potvrđenih događaja pankreatitisa iznosila je 0,3% u bolesnika liječenih sitagliptinom i 0,2% u onih koji su primali placebo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)
Internetska stranica: www.halmed.hr

4.9 Predoziranje

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima zdravim ispitanicima davane su jednokratne doze do najviše 800 mg sitagliptina. U jednom ispitivanju pri dozi od 800 mg sitagliptina opaženo je minimalno produljenje QTc-intervala koje se ne smatra klinički značajnim. Nema iskustava s dozama višim od 800 mg u kliničkim ispitivanjima. U ispitivanjima višekratnih doza faze I nisu zamijećene o dozi ovisne klinički značajne nuspojave sitagliptina s dozama do najviše 600 mg na dan tijekom najdulje 10 dana i u dozi od 400 mg na dan tijekom najdulje 28 dana.

Predoziranje velikim dozama metformina (ili već postojeći rizik od razvoja laktacidoze) može dovesti do laktacidoze koja zahtijeva hitnu bolničku medicinsku intervenciju. Najdjelotvorniji način uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

U kliničkim je ispitivanjima hemodijalizom u trajanju od 3-4 sata uklonjeno oko 13,5% doze lijeka. Ako je to klinički opravdano, može se razmotriti produljenje hemodijalize. Nije poznato može li se sitagliptin ukloniti peritonealnom dijalizom.

U slučaju predoziranja, treba primijeniti uobičajene potporne mjere, npr. ukloniti neapsorbirani materijal iz gastrointestinalnog trakta, uvesti kliničko praćenje (uključujući i EKG) i po potrebi započeti potpornu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti; kombinacije oralnih lijekova za sniženje glukoze u krvi, ATK oznaka: A10BD07

Sitagliptin/metformin sadrži kombinaciju dva antihiperglikemijska lijeka s komplementarnim mehanizmima djelovanja koji poboljšavaju regulaciju glikemije u bolesnika s dijabetesom tipa 2: sitagliptinfosfat, inhibitor dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), i metforminklorid, lijek iz skupine bigvanida.

Sitagliptin

Mehanizam djelovanja
Sitagliptinfosfat je potentan i vrlo selektivan oralni inhibitor enzima dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), namijenjen liječenju dijabetesa tipa 2. Inhibitori DPP-4 pripadaju skupini lijekova koji pojačavaju djelovanje inkretina. Inhibicijom DPP-4 enzima, sitagliptin povisuje razine dvaju poznatih aktivnih inkretinskih hormona, peptida-1 nalik glukagonu (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) i inzulinotropnog polipeptida ovisnog o glukozi (engl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, GIP). Inkretini su dio endogenog sustava koji sudjeluje u fiziološkoj regulaciji homeostaze glukoze. Kad su koncentracije glukoze u krvi normalne ili povišene, GLP-1 i GIP povećavaju sintezu inzulina i njegovo otpuštanje iz beta stanica gušterače. GLP-1 snižava i lučenje glukagona iz alfa stanica gušterače, što dovodi do smanjene proizvodnje glukoze u jetri. Kada su razine glukoze u krvi niske, otpuštanje inzulina nije pojačano i sekrecija glukagona nije suprimirana. Sitagliptin je potentan i visoko selektivan inhibitor enzima DPP-4 te pri terapijskim koncentracijama ne inhibira njemu vrlo srodne enzime DPP-8 ili DPP-9. Po svojoj kemijskoj strukturi i farmakološkom djelovanju, sitagliptin se razlikuje od analoga GLP-1, inzulina, sulfonilureja ili meglitinida, bigvanida, agonista receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama (PPARγ), inhibitora alfa-glukozidaze i analoga amilina.

U dvodnevnom ispitivanju u zdravih ispitanika, sitagliptin sam povisio je koncentraciju aktivnog GLP-1 dok je metformin sam povisio koncentraciju i aktivnog i ukupnog GLP-1 do sličnog opsega. Istodobna primjena sitagliptina i metformina imala je dodani učinak na koncentracije aktivnog GLP-1.

Sitagliptin je, ali ne i metformin, povisio koncentraciju aktivnog GIP-a.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Ukupno gledajući, sitagliptin je poboljšao regulaciju glikemije u odraslih bolesnika s dijabetesom tipa 2 kada se uzimao kao monoterapija ili u kombiniranom liječenju.

U kliničkim je ispitivanjima sitagliptin, kao monoterapija, poboljšao regulaciju glikemije sa značajnim sniženjima hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) te glukoze natašte i nakon obroka. Sniženje glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG) opaženo je pri prvoj vremenskoj točki mjerenja, tj. nakon 3 tjedna. Opažena incidencija hipoglikemije u bolesnika liječenih sitagliptinom bila je slična onoj u skupini koja je primala placebo. Terapija sitagliptinom nije dovela do porasta tjelesne težine u odnosu na početnu. Opažena su poboljšanja zamjenskih markera funkcije beta stanica, uključujući procjenu modela homeostaze beta (engl. *Homeostasis Model Assessment-ß*, HOMA-ß), omjer proinzulina i inzulina te mjera odgovora beta stanica na temelju testa podnošljivosti često uzorkovanih obroka.

Ispitivanja sitagliptina u kombinaciji s metforminom
U 24-tjednom placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju procjene djelotvornosti i sigurnosti dodavanja sitagliptina u dozi od 100 mg jedanput na dan postojećem liječenju metforminom, sitagliptin je značajno poboljšao glikemijske parametre u usporedbi s placebom. Promjena tjelesne težine u odnosu na početnu bila je slična u bolesnika liječenih sitagliptinom i onih koji su primali placebo. U ovom ispitivanju prijavljena je slična incidencija hipoglikemije u bolesnika liječenih sitagliptinom odnosno placebom.

U 24-tjednom placebom kontroliranom faktorijalnom ispitivanju početne terapije, sitagliptin u dozi od 50 mg dvaput na dan u kombinaciji s metforminom (500 mg ili 1000 mg dvaput na dan) doveo je do značajnih poboljšanja glikemijskih parametara u usporedbi s monoterapijom svakim od tih lijekova. Smanjenje tjelesne težine u skupini koja je uzimala kombinaciju sitagliptina i metformina bilo je slično onomu opaženom u skupini koja je uzimala samo metformin ili placebo; u bolesnika samo na sitagliptinu nije bilo promjene u odnosu na početne vrijednosti. Incidencija hipoglikemije bila je slična u svim liječenim skupinama.

Ispitivanje sitagliptina u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom
U 24-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju cilj je bio ocijeniti djelotvornost i sigurnost sitagliptina (100 mg jedanput na dan) kao dodatka liječenju glimepiridom (samom ili u kombinaciji s metforminom). Dodatak sitagliptina glimepiridu i metforminu značajno je poboljšao glikemijske parametre. U bolesnika liječenih sitagliptinom došlo je do blagog povećanja tjelesne težine (+1,1 kg) u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo.

Ispitivanje sitagliptina u kombinaciji s metforminom i agonistom PPARγ
U 26-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju cilj je bio ocijeniti djelotvornost i sigurnost sitagliptina (100 mg jedanput na dan) kao dodatka kombinaciji pioglitazona i metformina. Dodatak sitagliptina pioglitazonu i metforminu značajno je poboljšao glikemijske parametre. Promjena tjelesne težine u odnosu na početnu bila je slična u bolesnika liječenih sitagliptinom i onih koji su primali placebo. Incidencija hipoglikemije također je bila slična u bolesnika liječenih sitagliptinom ili onih koji su primali placebo.

Ispitivanje sitagliptina u kombinaciji s metforminom i inzulinom
U 24-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju cilj je bio ocijeniti djelotvornost i sigurnost sitagliptina (100 mg jedanput na dan) dodanog inzulinu (u stabilnoj dozi tijekom najmanje 10 tjedana) s ili bez metformina (najmanje 1500 mg). U bolesnika koji su uzimali predmiješani inzulin srednja vrijednost dnevne doze bila je 70,9 U/dan. U bolesnika koji su uzimali nemiješani inzulin (srednjedugog/dugog djelovanja) srednja vrijednost dnevne doze bila je 44,3 U/dan. Podaci za 73% bolesnika koji su uzimali i metformin prikazani su u Tablici 2. Dodatak sitagliptina inzulinu značajno je poboljšao glikemijske parametre. Niti u jednoj skupini nije bilo značajne promjene u tjelesnoj težini u odnosu na početne vrijednosti.

Tablica 2: Rezultati HbA_{1c} u placebom kontroliranim ispitivanjima kombinirane terapije sitagliptinom i metforminom*

Ispitivanje	Srednja vrijednost početnog HbA_{1c} (%)	Srednja vrijednost promjene u odnosu na početni HbA_{1c} (%)	Srednja vrijednost promjene HbA_{1c} (%) nakon korekcije u odnosu na placebo (95% CI)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dotadašnjoj terapiji metforminom□ (n=453)	8,0	-0,7†	-0,7†‡ (-0,8; -0,5)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dotadašnjoj terapiji kombinacijom glimepirid + metformin□ (n=115)	8,3	-0,6†	-0,9†‡ (-1,1; -0,7)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dotadašnjoj terapiji kombinacijom pioglitazon + metformin¶ (n=152)	8,8	-1,2†	0,7†‡ (-1,0; -0,5)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dotadašnjoj terapiji kombinacijom inzulin + metformin□ (n=223)	8,7	-0,7§	-0,5§,‡ (-0,7, -0,4)
početna terapija (dvaput na dan)□: sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (n=183)	8,8	-1,4†	-1,6†‡ (-1,8; -1,3)
početna terapija (dvaput na dan)□: sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (n=178)	8,8	-1,9†	-2,1†‡ (-2,3; -1,8)

* populacija svih liječenih bolesnika (analiza po planiranom planu ispitivanja, engl. *intention-to-treat analysis*).
† Srednje vrijednosti najmanjih kvadratnih pogrešaka prilagođene prema dotadašnjoj antihiperglikemijskoj terapiji i vrijednostima na početku liječenja.
‡ $p < 0,001$ u usporedbi s placebom ili placebom + kombiniranim liječenjem.
□ HbA_{1c}(%) u 24. tjednu.
¶ HbA_{1c} (%) u 26. tjednu.
§ Srednje vrijednosti najmanjih kvadratnih pogrešaka prilagođenih s obzirom na primjenu inzulina pri 1. posjeti (predmiješani naspram nemiješanog [srednjedugog ili dugog djelovanja]) inzulina i vrijednosti na početku liječenja.

U 52-tjednom ispitivanju u kojemu se uspoređivala djelotvornost i sigurnost dodavanja sitagliptina 100 mg jednom dnevno ili glipizidom (sulfonilurejom) u bolesnika u kojih glikemija nije odgovarajuće regulirana monoterapijom metforminom, sitagliptin i glipizid bili su slični u snižavanju HbA_{1c} (srednja vrijednost sniženja od -0,7% u odnosu na početne vrijednosti u 52. tjednu, s time da je početna vrijednost HbA_{1c} u obje skupine bila približno 7,5%). Srednja vrijednost doze glipizida u usporednoj skupini bila je 10 mg na dan, s približno 40% bolesnika trebalo je dozu od ≤ 5 mg/dan tijekom cijeloga ispitivanja. Međutim, zbog nedovoljne je djelotvornosti liječenje prekinulo više bolesnika u skupini na sitagliptinu nego u onoj na glipizidu. Bolesnici liječeni sitagliptinom imali su značajno smanjenje srednje vrijednosti tjelesne težine (-1,5 kg) u odnosu na početne vrijednosti, u usporedbi s bolesnicima na glipizidu koji su imali značajno povećanje tjelesne težine (+1,1 kg). U ovom se ispitivanju omjer proinzulina i inzulina, pokazatelj učinkovitosti sinteze i otpuštanja inzulina, poboljšao sa sitagliptinom, a pogoršao pri liječenju glipizidom. Incidencija hipoglikemije u skupini na

sitagliptinu (4,9%) bila je značajno niža od one u skupini na glipizidu (32,0%).

U 24- tjednom placebom kontroliranom ispitivanju sa 660 uključenih bolesnika ispitivane su djelotvornost sitagliptina u uštedi inzulina i sigurnost primjene sitagliptina (100 mg jedanput na dan) dodanog glargin inzulinu s metforminom (najmanje 1500 mg) ili bez njega tijekom intenziviranja inzulinske terapije. Među bolesnicima koji su uzimali metformin, početna vrijednost HbA_{1c} bila je 8,70%, a početna doza inzulina 37 IU/dan. Bolesnici su dobili upute da titriraju dozu glargin inzulina sukladno vrijednostima glukoze u krvi iz jagodice prsta natašte. Među bolesnicima koji su uzimali metformin, u 24. tjednu, porast dnevne doze inzulina bio je 19 IU/dan u bolesnika liječenih sitagliptinom, a 24 IU/dan u bolesnika koji su primali placebo. Sniženje vrijednosti HbA_{1c} u bolesnika liječenih sitagliptinom, metforminom i inzulinom iznosilo je -1,35% u usporedbi s -0,90% u bolesnika koji su liječeni placebom, metforminom i inzulinom, što predstavlja razliku od -0,45% [95 % CI: -0,62; -0,29]. Incidencija hipoglikemije bila je 24,9% u bolesnika liječenih sitagliptinom, metforminom i inzulinom, a 37,8% u bolesnika koji su liječeni placebom, metforminom i inzulinom.
Ta je razlika nastala uglavnom zbog većeg postotka bolesnika u skupini koja je primala placebo koji su imali 3 ili više epizoda hipoglikemije (9,1 naspram 19,8%). Nije bilo razlike u incidenciji teške hipoglikemije.

Metformin

Mehanizam djelovanja
Metformin je bigvanid s antihiperglikemijskim učincima koji snižava i bazalne vrijednosti i vrijednosti glukoze u plazmi nakon obroka. Ne stimulira lučenje inzulina te stoga ne izaziva hipoglikemiju.

Metformin može djelovati putem tri mehanizma:
- smanjujući proizvodnju glukoze u jetri time što inhibira glukoneogenezu i glikogenolizu
- u mišićima, umjereno povećavajući osjetljivost na inzulin, čime se poboljšava pohrana i iskorištavanje glukoze u perifernim tkivima
- odgađajući apsorpciju glukoze u crijevima.

Metformin stimulira unutarstaničnu sintezu glikogena time što djeluje na glikogen sintazu. Metformin povećava transportni kapacitet pojedinih tipova membranskih transportera glukoze (GLUT-1 i GLUT-4).

Klinička djelotvornost i sigurnost
U ljudi, neovisno o djelovanju na glikemiju, metformin ima povoljan učinak na metabolizam lipida. Kontrolirana srednjoročna i dugoročna klinička ispitivanja pokazala su da metformin pri terapijskim dozama snižava razine ukupnog i LDL kolesterola i triglicerida.

U prospektivnom randomiziranom ispitivanju (UKPDS) utvrđeni su dugoročni korisni učinci intenzivne kontrole glukoze u krvi u bolesnika s dijabetesom tipa 2. Analiza rezultata u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom, nakon neuspjelog liječenja samo dijetom, pokazala je sljedeće:
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje komplikacije povezane s dijabetesom u skupini liječenoj metforminom (29,8 događaja na 1000 bolesnik-godina) naspram skupine koja je bila samo na dijeti (43,3 događaja na 1000 bolesnik-godina), p=0,0023, naspram objedinjenih podataka za skupine koje su uzimale samo sulfonilureju ili primjenjivale samo inzulin (40,1 događaja na 1000 bolesnik-godina), p=0,0034
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od smrtnosti povezane s dijabetesom - metformin: 7,5 događaja na 1000 bolesnik-godina; skupina samo na dijeti: 12,7 događaja na 1000 bolesnik-godina, p=0,017
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: 13,5 događaja na 1000 bolesnik- godina u bolesnika na metforminu naspram 20,6 događaja na 1000 bolesnik-godina za skupinu samo na dijeti (p=0,011), naspram 18,9 događaja na 1000 bolesnik-godina za objedinjene podatke monoterapijskih skupina na sulfonilureji ili samo na inzulinu (p=0,021)

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda - metformin: 11 događaja na 1000 bolesnik-godina, skupina samo na dijeti: 18 događaja na 1000 bolesnik-godina (p=0,01).

Ispitivanje TECOS bilo je randomizirano ispitivanje provedeno u 14 671 bolesnika, koji pripadaju populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje, s vrijednostima HbA_{1c} od ≥ 6,5 do 8,0% i potvrđenom KV bolesti te su primali sitagliptin (7332) u dozi od 100 mg na dan (ili 50 mg na dan ako je početni eGFR bio ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m^2) ili placebo (7339) kao dodatak standardnom liječenju usmjerenom na regionalne standardne vrijednosti HbA_{1c} i faktore KV rizika. U ispitivanje se nisu smjeli uključiti bolesnici kojima je eGFR bio < 30 ml/min/1,73 m^2. Ispitivana populacija uključivala je 2004 bolesnika u dobi od ≥ 75 godina te 3324 bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2).

Tijekom ispitivanja, ukupna procijenjena srednja vrijednost (SD) razlike u vrijednosti HbA_{1c} između skupine liječene sitagliptinom i one koja je primala placebo iznosila je 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); p < 0,001.

Primarna kardiovaskularna mjera ishoda bila je sastavljena od prvog nastupa smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda, ili hospitalizacije zbog nestabilne angine. Sekundarne kardiovaskularne mjere ishoda uključivale su prvi nastup smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili nastup moždanog udara bez smrtnog ishoda; prva pojava pojedinih elemenata primarne mjere ishoda; smrt zbog bilo kojeg uzroka; te hospitalizaciju zbog kongestivnog zatajenja srca.

Nakon medijana praćenja od 3 godine, sitagliptin kao dodatak standardnom liječenju nije povećao rizik od značajnih štetnih kardiovaskularnih događaja niti rizik od hospitalizacije zbog zatajenja srca u bolesnika s dijabetesom tipa 2 u usporedbi sa standardnim liječenjem bez sitagliptina (Tablica 3).

Tablica 3: Stope objedinjenih kardiovaskularnih ishoda i ključnih sekundarnih ishoda

	sitagliptin 100 mg		**Placebo**			
	N (%)	**Stopa incidencije na 100 bolesnik-godina***	**N (%)**	**Stopa incidencije na 100 bolesnik-godina***	**Omjer hazarda (95% CI)**	**p-vrije-dnost†**
Analiza u populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje						
Broj bolesnika	**7332**		**7339**			
Primarna objedinjena mjera ishoda (smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda ili hospitalizacija zbog nestabilne angine)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Sekundarna objedinjena mjera ishoda (smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar bez smrtnog ishoda)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 – 1,10)	<0,001
Sekundarni ishod						
Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 – 1,19)	0,711

Svi slučajevi infarkta miokarda (sa smrtnim ishodom i bez njega)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 – 1,11)	0,487
Svi slučajevi moždanog udara (sa smrtnim ishodom i bez njega)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 – 1,19)	0,760
Hospitalizacija zbog nestabilne angine	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 – 1,16)	0,419
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 – 1,14)	0,875
Hospitalizacija zbog zatajenja srca‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 – 1,20)	0,983

***** Stopa incidencije na 100 bolesnik-godina izračunava se kao 100 × (ukupan broj bolesnika koji imaju ≥ 1 događaja tijekom primjenjivog razdoblja izloženosti po ukupnom broju bolesnik-godina praćenja).

† Na temelju Coxova modela stratificiranog prema regijama. Za objedinjene mjere ishoda, p-vrijednosti odgovaraju ispitivanju inferiornosti kojim se želi dokazati da je omjer hazarda manji od 1,3. Za sve ostale mjere ishoda, p-vrijednosti odgovaraju ispitivanju razlika u omjerima hazarda.

‡ Analiza hospitalizacije zbog zatajenja srca prilagođena je za zatajenje srca u anamnezi na početku ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži sitagliptin/metformin u svim podskupinama pedijatrijske populacije za dijabetes mellitus tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Sigurnost i djelotvornost dodavanja sitagliptina u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina s dijabetesom tipa 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije uz metformin, u kombinaciji s inzulinom ili bez njega, ocjenjivale su se u dvama ispitivanjima u trajanju od 54 tjedna. Dodavanje sitagliptina (koji se primjenjivao u kombinaciji sitagliptin + metformin ili sitagliptin + metformin s produljenim oslobađanjem) uspoređivalo se s dodavanjem placeba metforminu ili metforminu s produljenim oslobađanjem.

Iako je analizom objedinjenih podataka iz tih dvaju ispitivanja dokazano da je kombinacija sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin s produljenim oslobađanjem bila superiorna metforminu s obzirom na sniženje vrijednosti HbA_{1c} u 20. tjednu, rezultati iz pojedinačnih ispitivanja bili su nedosljedni. Osim toga, veća djelotvornost sitagliptina + metformina / sitagliptina + metformina s produljenim oslobađanjem u odnosu na metformin nije opažena u 54. tjednu. Stoga se sitagliptin/metformin zbog nedostatne djelotvornosti ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sitagliptin/metformin

Ispitivanje bioekvivalencije u zdravih ispitanika pokazalo je da su sitagliptin/metforminklorid kombinirane tablete bioekvivalentne istodobnoj primjeni pojedinačnih tableta sitagliptinfosfata i metforminklorida.

Sljedeće izjave odražavaju farmakokinetička svojstva pojedinačnih djelatnih tvari sitagliptina i metforminklorida.

Sitagliptin

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene doze od 100 mg u zdravih ispitanika, sitagliptin se brzo apsorbira, a vršne koncentracije u plazmi (medijan T_{max}) nastupaju 1 do 4 sata nakon doze; srednji AUC sitagliptina u plazmi bio je 8,52 μM•h, a C_{max} 950 nM. Apsolutna bioraspoloživost sitagliptina je približno 87%. Budući da istodobno uzimanje sitagliptina s punomasnim obrokom nema učinak na farmakokinetiku, sitagliptin se može uzimati s hranom ili bez nje.

AUC sitagliptina u plazmi povećava se proporcionalno dozi. Proporcionalnost dozi nije utvrđena za

C_{max} i C_{24h} (povećanje C_{max} je bilo veće, a C_{24h} manje od povećanja proporcionalnog dozi).

Distribucija
Srednji volumen distribucije sitagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nakon jednokratne intravenske primjene doze od 100 mg u zdravih ispitanika je približno 198 litara. Udio sitagliptina reverzibilno vezanog za proteine u plazmi je nizak (38%).

Biotransformacija
Sitagliptin se primarno eliminira neizmijenjen mokraćom, a tek manji dio se metabolizira. Približno se 79% sitagliptina u neizmijenjenom obliku izluči mokraćom.

Nakon peroralne primjene doze [^{14}C]sitagliptina približno 16% radioaktivnosti izlučilo se u obliku metabolita sitagliptina. Otkriveno je šest metabolita u tragovima i ne očekuje se da oni pridonose inhibicijskoj aktivnosti sitagliptina u plazmi na DPP-4. Istraživanja *in vitro* ukazuju na to da je za ograničeni metabolizam sitagliptina primarno odgovoran enzim CYP3A4, uz doprinos CYP2C8.

In vitro podaci pokazali su da sitagliptin nije inhibitor CYP izoenzima CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ili 2B6 te da nije induktor CYP3A4 i CYP1A2.

Eliminacija
Nakon peroralne primjene doze [^{14}C]sitagliptina zdravim ispitanicima, približno 100% primijenjene radioaktivnosti eliminiralo se stolicom (13%) ili mokraćom (87%) unutar jednog tjedna doziranja. Prividni terminalni $t_{1/2}$ sitagliptina nakon peroralne doze od 100 mg bio je oko 12,4 sata. Sitagliptin se minimalno akumulira nakon višekratnih doza. Bubrežni klirens sitagliptina bio je približno 350 ml/min.

Eliminacija sitagliptina se primarno odvija putem izlučivanja bubrezima i uključuje aktivnu tubularnu sekreciju. Sitagliptin je supstrat humanog organskog anionskog transportera-3 (hOAT-3) koji bi mogao biti uključen u eliminaciju sitagliptina bubrezima. Nije utvrđen klinički značaj hOAT-3 u transportu sitagliptina. Sitagliptin je također supstrat p-glikoproteina koji bi također mogao biti uključen u posredovanje eliminacije sitagliptina bubrezima. Međutim ciklosporin, inhibitor p-glikoproteina, nije smanjio bubrežni klirens sitagliptina. Sitagliptin nije supstrat transportera OCT2, OAT1 ili PEPT1/2. *In vitro,* sitagliptin ne inhibira transport posredovan OAT3 (IC50=160 μM) ili p-glikoproteinom (do 250 μM) pri terapijski značajnim koncentracijama u plazmi. U kliničkom ispitivanju sitagliptin je imao malen učinak na koncentracije digoksina u plazmi, što ukazuje da bi sitagliptin mogao biti blagi inhibitor p-glikoproteina.

Osobitosti u bolesnika
Farmakokinetika sitagliptina u načelu je bila slična u zdravih osoba i u bolesnika s dijabetesom tipa 2.

Oštećenje funkcije bubrega
U provedenom otvorenom ispitivanju primjene jedne doze lijeka utvrđivala se farmakokinetika snižene doze sitagliptina (50 mg) u bolesnika s različitim stupnjevima kroničnog oštećenja funkcije bubrega u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima. U ispitivanje su uključeni bolesnici s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, kao i bolesnici sa završnom fazom bubrežne bolesti na hemodijalizi. Osim toga, pomoću populacijskih farmakokinetičkih analiza procijenjeni su učinci oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku sitagliptina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući završnu fazu bubrežne bolesti).

U usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima, u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (GFR od ≥ 60 do < 90 ml/min) i bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 45 do < 60 ml/min) AUC sitagliptina u plazmi je bio povišen 1,2 puta odnosno 1,6 puta. Budući da povećanja ovog reda nisu klinički važna, u ovih bolesnika nije potrebna prilagodba doze.

AUC sitagliptina u plazmi bio je povišen približno 2 puta u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 30 do < 45 ml/min) i približno 4 puta u bolesnika s teškim oštećenjem

funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min), uključujući bolesnike sa završnom fazom bubrežne bolesti na hemodijalizi. Sitagliptin se umjereno uklanja hemodijalizom (13,5% nakon dijalize u trajanju 3-4 sata započete 4 sata nakon doze lijeka).

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebna prilagodba doze sitagliptina za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat ≤ 9). Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat > 9). Međutim, budući da se sitagliptin primarno eliminira bubrezima, ne očekuje se da će teško oštećenje funkcije jetre utjecati na farmakokinetiku sitagliptina.

Starije osobe
Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na dob. Prema analizi podataka populacijske farmakokinetike faze I i II, dob nije imala klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku sitagliptina. Stariji ispitanici (65 do 80 godina) imali su približno 19% više koncentracije sitagliptina u plazmi u usporedbi s mlađim ispitanicima.

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetika sitagliptina (nakon jedne doze od 50 mg, 100 mg ili 200 mg) ispitivala se u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 do 17 godina) s dijabetesom tipa 2. U toj je populaciji AUC sitagliptina u plazmi prilagođen za dozu bio približno 18% niži nego u odraslih bolesnika s dijabetesom tipa 2 nakon primjene doze od 100 mg. Nisu provedena ispitivanja sitagliptina u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina.

Druge osobitosti bolesnika
Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na spol, rasu ili indeks tjelesne mase (ITM). Prema kompozitnoj analizi farmakokinetičkih podataka iz faze I kao i podataka o populacijskoj farmakokinetici faze I i II, ove osobitosti nemaju klinički značajnog učinka na farmakokinetiku sitagliptina.

Metformin

Apsorpcija
Nakon peroralne doze metformina, T_{max} se postiže u 2,5 h. Apsolutna bioraspoloživost tablete metformina u dozi od 500 mg u zdravih ispitanika bila je približno 50-60%. Nakon peroralne doze, neapsorbirani dio koji se izlučio stolicom bio je 20-30%.

Nakon peroralne primjene apsorpcija metformina je zasićena i nepotpuna. Pretpostavlja se da farmakokinetika apsorpcije metformina nije linearna. Pri uobičajenim dozama i režimu primjene metformina koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi postižu se unutar 24-48 h i obično su manje od 1 μg/ml. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima najviše razine metformina u plazmi (C_{max}) nisu čak ni pri najvišim dozama prelazile 5 μg/ml.

Hrana smanjuje i neznatno odgađa apsorpciju metformina. Nakon primjene doze od 850 mg opaženi su 40% niža vršna koncentracija u plazmi, smanjenje AUC-a za 25% te produljenje vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi za 35 min. Nije poznat klinički značaj tog smanjenja.

Distribucija
Vezanje za proteine plazme je zanemarivo. Metformin se odjeljuje u eritrocite. Vršna koncentracija u krvi je niža nego u plazmi, a postiže se gotovo u isto vrijeme. Eritrociti su vrlo vjerojatno sekundarni odjeljak distribucije. Srednja vrijednost volumena distribucije (Vd) kreće se između 63 – 276 l.

Biotransformacija
Metformin se izlučuje neizmijenjen mokraćom. U ljudi nisu utvrđeni njegovi metaboliti.

Eliminacija
Bubrežni klirens metformina je > 400 ml/min, što ukazuje na to da se eliminira glomerularnom

filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon peroralne doze prividni poluvijek terminalne eliminacije je približno 6,5 h. Kad je oštećena funkcija bubrega, bubrežni se klirens smanjuje proporcionalno klirensu kreatinina te je poluvijek eliminacije produljen, što dovodi do povišenih razina metformina u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena istraživanja sitagliptina/metformina na životinjama.

U istraživanjima na psima u trajanju od 16 tjedana nije opažena dodatna toksičnost kombinacije metformina i sitagliptina u odnosu na primjenu samog metformina. U ovim je istraživanjima razina izloženosti sitagliptinu pri kojoj nisu opaženi učinci (engl. *no observed effect level*, NOEL) bila približno 6 puta veća od izloženosti u ljudi, a NOEL razina izloženosti metforminu približno 2,5 puta veća od izloženosti u ljudi.

Sljedeći se podaci odnose na rezultate ispitivanja sitagliptina ili metformina pojedinačno.

Sitagliptin
Toksično djelovanje na bubrege i jetru opaženo je kod glodavaca pri 58 puta većoj sistemskoj izloženosti lijeku od razine izloženosti u ljudi, dok je razina bez učinka utvrđena pri 19 puta većoj od izloženosti u ljudi. U štakora su opažene abnormalnosti na sjekutićima pri razinama izloženosti 67 puta većima od razina kliničke izloženosti; u 14- tjednom istraživanja na štakorima utvrđeno je da razina bez učinka, s obzirom na ovaj nalaz, predstavlja izloženost 58 puta viša od razine kliničke izloženosti. Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude. Prolazni fizički znakovi povezani s liječenjem, od kojih neki upućuju na neurotoksičnost, poput disanja otvorenih usta, salivacije, povraćanja bijele pjene, ataksije, drhtanja, smanjene aktivnosti i/ili pogrbljenog držanja tijela opaženi su kod pasa pri razinama izloženosti otprilike 23 puta većima od razine kliničke izloženosti. Histološki je, osim toga, opažena neznatna ili vrlo mala degeneracija skeletnih mišića pri dozama koje su dovele do razina sistemske izloženosti oko 23 puta veće od razine izloženosti u ljudi. Razina bez učinka za ove nalaze bila je pri razini izloženosti 6 puta većoj od razina kliničke izloženosti.

Sitagliptin se u pretkliničkim istraživanjima nije pokazao genotoksičnim. Sitagliptin nije bio karcinogen u miševa. U štakora je bila povećana incidencija adenoma i karcinoma jetre pri razinama sistemske izloženosti 58 puta većoj od razina izloženosti u ljudi. Budući da je utvrđena korelacija između hepatotoksičnosti lijeka i nastanka neoplazija u jetri štakora, pri tako visokoj dozi vjerojatno je povećana incidencija tumora jetre posljedica kroničnog toksičnog djelovanja na jetru. Budući da su sigurnosne granice visoke (19 puta više od razine bez učinka), ove se neoplastičke promjene ne smatraju značajnima za situaciju kod ljudi.

Kod mužjaka i ženke štakora kojima je sitagliptin dan prije i tijekom parenja nisu zamijećeni učinci na plodnost povezani s primjenom lijeka.

Sitagliptin nije pokazao štetne učinke u istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja provedenom na štakorima.

Istraživanja reproduktivne toksičnosti ukazala su na neznatno veću incidenciju prenatalnih malformacija rebara povezanih s liječenjem (nedostatak, nerazvijenost i valovita rebra) u mladunčadi štakora pri razinama sistemske izloženosti 29 puta veće od razina izloženosti u ljudi. Toksičnost za majku viđena je kod ženki kunića pri razinama izloženosti 29 puta većim od razina izloženosti u ljudi. Budući da je granica sigurnosti visoka, ovi nalazi ne upućuju na to da postoji značajan rizik za reprodukciju u ljudi. Sitagliptin se u znatnim količinama izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji (omjer mlijeko/plazma: 4:1).

Metformin
Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja

sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
celuloza, mikrokristalična
povidon
natrijev laurilsulfat
magnezijev stearat

Film ovojnica (Opadry QX Brown (321A265038))
makrogol (PEG) poli(vinilni alkohol), kopolimer, graftirani (E1209)
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
GMDCC, GMCC tip 1 mono- i digliceridi, glicerol (E471)
poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran (E1203)
željezov(II,III) oksid/ željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice
Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE), zatvorene polipropilenskim (PP) zatvaračem s integriranom silika gel kapicom i prstenom koji se otklanja.
Veličina pakiranja: 100, 196 tableta

Blister
Tvrdi aluminij/PVC/PVDC neprozirni blisteri.
Veličine pakiranja:14, 28, 30, 56, 60, 196, 210 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stada d.o.o.

Hercegovačka 14
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-437058084

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27.10.2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22.08.2024.