

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

FORDIABIK[®], 50 mg, film tablete
FORDIABIK[®], 100 mg, film tablete

INN: sitagliptin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

FORDIABIK, 50 mg, film tableta:

Jedna film tableta sadrži 50 mg sitagliptina u obliku sitagliptin-hidrohlorid, monohidrata.

FORDIABIK, 100 mg film tableta:

Jedna film tableta sadrži 100 mg sitagliptina u obliku sitagliptin-hidrohlorid, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

FORDIABIK, 50 mg, film tableta:

Okrugla, svetlo bež film tableta, dijametra 8,1 mm, sa oznakom „50” utisnutom sa jedne strane, a ravna sa druge strane.

FORDIABIK, 100 mg, film tableta:

Okrugla, bež film tableta, dijametra 10,1 mm, sa oznakom „100” utisnutom sa jedne strane, a ravna sa druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek FORDIABIK je indikovano za poboljšanje kontrole glikemije kod odraslih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2:

kao monoterapija:

- kod pacijenata kod kojih adekvatna kontrola glikemije ne može da se postigne primenom samo dijeta i fizičkih vežbi, a kod kojih je primena metformina neodgovarajuća zbog kontraindikacija ili nepodnošenja leka.

kao dvostruka oralna terapija u kombinaciji sa:

- metforminom, kada adekvatna kontrola glikemije ne može da se postigne primenom samo dijeta i fizičkih vežbi i metformina.
- sulfonilureom, kada adekvatna kontrola glikemije ne može da se postigne primenom samo dijeta i fizičkih vežbi i maksimalne podnošljive doze sulfoniluree, i kada je primena metformina neodgovarajuća zbog kontraindikacija ili nepodnošenja leka.
- agonistima peroksizom proliferator-aktiviranih γ receptora (PPAR γ) (na primer: tiazolidindion), kada

je primena PPAR γ agonista odgovarajuća i kada adekvatna kontrola glikemije ne može da se postigne primenom samo dijeta i fizičkih vežbi i PPAR γ agonista.

kao trostruka oralna terapija u kombinaciji sa:

- sulfonilureom i metforminom, kada adekvatna kontrola glikemije ne može da se postigne primenom samo dijeta i fizičkih vežbi i dvostruke terapije ovim lekovima.
- PPAR γ agonistom i metforminom, kada je primena agonista PPAR γ odgovarajuća i kada adekvatna kontrola glikemije ne može da se postigne primenom samo dijeta i fizičkih vežbi i dvostrukomterapijom sa ova dva leka.

Lek FORDIABIK je takođe indikovao kao dodatna terapija insulinu (sa ili bez metformina) kada adekvatna kontrola glikemije ne može da se postigne primenom samo dijeta i fizičkih vežbi i stabilne doze insulina.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doza je 100 mg sitagliptina jednom dnevno. Kada se lek FORDIABIK primenjuje u kombinaciji sa metforminom i/ili PPAR γ agonistom, doza metformina i/ili PPAR γ agoniste treba da ostane ista, uz istovremenu primenu leka FORDIABIK.

Kada se lek FORDIABIK daje u kombinaciji sa sulfonilureom ili insulinom, trebalo bi razmotriti primenu niže doze sulfoniluree ili insulina da bi se smanjio rizik za nastanak hipoglikemije (videti odeljak 4.4).

Ako pacijent propusti da uzme dozu leka FORDIABIK, treba da je uzme čim se seti. U jednom istom danu ne sme da se uzima dvostruka doza leka.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Prilikom razmatranja primene sitagliptina u kombinaciji sa nekim drugim antidijabetikom, potrebno je da se provere uslovi za primenu ovih lekova kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR $\geq$ 45 do $<$ 60 mL/min) nije potrebno prilagođavati dozu.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR $\geq$ 30 do $<$ 45 mL/min) doza leka FORDIABIK je 50 mg, jednom dnevno.

Doza leka FORDIABIK kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR $>$ 15 do $<$ 30 mL/min), ili kod pacijenata u terminalnoj fazi bolesti bubrega (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) (GFR $<$ 15 mL/min) uključujući pacijente koji su na hemodijalizi ili na peritonealnoj dijalizi, je 25 mg jednom dnevno. Terapija može da se daje bez obzira na vremenski raspored dijalize.

Budući da se doza leka prilagođava prema stanju funkcije bubrega, preporučuje se da se, pre početka terapije lekom FORDIABIK, kao i u redovnim razmacima nakon toga, uradi procena funkcije bubrega pacijenta.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu leka. Lek FORDIABIK nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, pa se savetuje oprez (videti odeljak 5.2).

Međutim, pošto se sitagliptin izlučuje primarno preko bubrega, ne očekuje se da će teško oštećenje jetre uticati na farmakokinetiku sitagliptina

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu leka prema godinama starosti pacijenta.

Pedijatrijska populacija

Sitagliptin ne bi trebalo da koriste deca i adolescenti uzrasta od 10 do 17 godina zbog nedovoljne efikasnosti. Trenutno dostupne informacije su opisane u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2. Sitagliptin nije ispitan kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 10 godina.

Način primene

Lek FORDIABIK može da se uzima sa hranom, ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. (videti odeljke 4.4 i 4.8).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Generalno

Lek FORDIABIK ne treba da uzimaju pacijenti sa dijabetesom tip 1 ili za lečenje dijabetesne ketoacidoze.

Akutni pankreatitis

Primena DPP-4 inhibitora povezana je sa povećanim rizikom od pojave akutnog pankreatitisa. Pacijenti treba da budu informisani o simptomima karakterističnim za akutni pankreatitis: perzistentan, jak abdominalni bol. Primećeno je povlačenje pankreatitisa nakon obustavljanja terapije sitagliptinom (sa suportivnom terapijom ili bez suportivne terapije), ali su prijavljeni i vrlo retki slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragijskog pankreatitisa i/ili smrti. Ukoliko se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti sa primenom leka FORDIABIK i drugih potencijalno suspektih lekova; ukoliko se akutni pankreatitis dijagnostikuje, lek FORDIABIK se ne sme ponovo uvesti. Oprez je neophodan kod pacijenata sa pankreatitisom u anamnezi.

Hipoglikemija pri kombinovanoj terapiji sa drugim antihiperglikemijskim lekovima

U kliničkim ispitivanjima u kojima je sitagliptin primenjivan u monoterapiji i u kombinovanoj terapiji sa lekovima za koje se zna da ne dovode do pojave hipoglikemije (na primer: metformin i/ili PPAR γ agonist), učestalost hipoglikemije zabeležene kod primene sitagliptina bile su slične onim uočenim kod pacijenata koji su dobijali placebo. Hipoglikemija je zabeležena prilikom kombinovane primene sitagliptina sa insulinom ili sulfonilureom. Stoga, da bi se smanjio rizik za pojavu hipoglikemije, treba razmotriti primenu manje doze sulfoniluree ili insulina (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Sitagliptin se izlučuje preko bubrega. U cilju postizanja koncentracija sitagliptina u plazmi koje su slične koncentracijama kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega, preporučuje se primena manjih doza leka kod pacijenata sa GFR < 45 mL/min, kao i kod pacijenata u terminalnoj fazi bolesti bubrega koji su na hemodijalizi ili na peritonealnoj dijalizi (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Ako se planira primena sitagliptina u kombinaciji sa drugim antidijabeticima pacijentima sa oštećenom funkcijom bubrega, potrebno je da se pre toga uradi provera uslova za korišćenje ovih lekova kod tih pacijenata.

Reakcije preosetljivosti

Nakon stavljanja leka u promet, zabeležene su ozbiljne reakcije preosetljivosti kod pacijenata koji su uzimali sitagliptin. Ove reakcije su uključivale anafilaksu, angioedem i eksfolijativne promene na koži, uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom. Ove reakcije su se pojavljivale u vremenu od prva 3 meseca nakon početka terapije, a neki slučajevi su čak prijavljeni odmah nakon uzimanja prve doze leka. Ukoliko se sumnja na postojanje reakcije preosetljivosti, treba prekinuti uzimanje leka FORDIABIK, uraditi procenu drugih mogućih

uzroka za pojavu date reakcije, i uvesti drugu terapiju za dijabetes.

Bulozni pemfigoid

Prijavljeni su post-marketinški izveštaji o buloznom pemfigoidu kod pacijenata koji uzimaju inhibitore DPP-4 uključujući sitagliptin. Ukoliko se sumnja na bulozni pemfigoid, treba prekinuti sa primenom leka FORDIABIK.

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, što znači da je u suštini „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj drugih lekova na sitagliptin

Klinički podaci navedeni u nastavku teksta ukazuju na mali rizik od klinički značajnih interakcija pri istovremenoj primeni drugih lekova.

Studije *in vitro* pokazale su da je CYP3A4 primarni enzim odgovoran za ograničen metabolizam sitagliptina, uz pomoć CYP2C8. Metabolizam, uključujući i onaj preko CYP3A4, igra malu ulogu u klirensu sitagliptina kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. Metabolizam može igrati značajniju ulogu u eliminaciji sitagliptina u slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega ili završnog stadijuma renalne bolesti (engl. *end-stage renal disease* - ESRD). Zato je moguće da snažni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromicin) mogu da izmene farmakokinetiku sitagliptina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili ESRD. Efekti snažnih inhibitora CYP3A4 u slučaju oštećenja funkcije bubrega nisu procenjeni u kliničkom ispitivanju.

In vitro studije prenosa leka pokazale su da je sitagliptin supstrat p-glikoproteina i organskog anjonskog transportera-3 (engl. *organic anion transporter-3*, OAT3). Transport sitagliptina posredovan OAT3 je inhibiran *in vitro* probenecidom, iako se smatra da je rizik od klinički značajnih interakcija mali. Istovremena primena inhibitora OAT3 nije procenjivana *in vivo*.

Metformin: Istovremena primena višestrukih doza metformina od 1000 mg, dva puta dnevno, i sitagliptina u dozi od 50 mg nije dovela do značajnih promena u farmakokinetici sitagliptina kod pacijenata sa dijabetesom tip 2.

Ciklosporin: Urađena je studija u cilju procene dejstva ciklosporina, snažnog inhibitora p-glikoproteina, na farmakokinetiku sitagliptina. Istovremena primena jedne oralne doze sitagliptina od 100 mg i jedne oralne doze ciklosporina od 600 mg povećala je PIK sitagliptina za oko 29% i C_{max} sitagliptina za oko 68%.

Smatralo se da ove promene u farmakokinetici sitagliptina nisu od kliničkog značaja. Renalni klirens sitagliptina nije bio značajno izmenjen. Prema tome, značajne interakcije sa drugim inhibitorima p-glikoproteina se ne očekuju.

Uticaj sitagliptina na druge lekove

Digoksin: Sitagliptin je imao mali uticaj na koncentracije digoksina u plazmi. Nakon primene 0,25 mg digoksina istovremeno sa 100 mg sitagliptina dnevno tokom 10 dana, PIK digoksina u plazmi se prosečno povećao za 11%, a C_{max} za 18%. Ne preporučuje se prilagođavanje doze digoksina. Međutim, kada se

istovremeno primenjuju sitagliptin i digoksin, treba pratiti stanje pacijenata sa rizikom od toksičnosti digoksina.

Podaci dobijeni *in vitro* ukazuju da sitagliptin ne inhibira niti indukuje izoenzime CYP450. Sitagliptin u kliničkim studijama nije značajno izmenio farmakokinetiku metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, varfarina ili oralnih kontraceptiva, pružajući *in vivo* dokaz o maloj sklonosti ka izazivanju interakcija sa supstratima CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i organskim katjonskim transporterom (OCT). Sitagliptin može biti blagi inhibitor p-glikoproteina *in vivo*.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o upotrebi sitagliptina kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost kod velikih doza sitagliptina (videti odeljak 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Usled nedostatka podataka o primeni kod ljudi, lek FORDIABIK ne treba da se daje u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato da li se sitagliptin izlučuje u majčinom mleku kod ljudi. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se sitagliptin izlučuje u mleku ženki. Lek FORDIABIK ne treba da se daje tokom perioda dojenja.

Plodnost

Podaci iz studija na životinjama ne ukazuju da lečenja sitagliptinom ima efekat na plodnost kod mužjaka i ženki. Podaci na ljudima nisu dostupni.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek FORDIABIK nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama treba uzeti u obzir da su kod sitagliptina prijavljene vrtoglavica i pospanost.

Osim toga, pacijente treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kada se lek FORDIABIK koristi u kombinaciji sa sulfonilureom ili sa insulinom.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Prijavljene su ozbiljne neželjene reakcije, uključujući pankreatitis i reakcije preosetljivosti. Prijavljena je hipoglikemija u kombinaciji sa sulfonilureom (4,7% - 13,8%) i insulinom (9,6%) (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su navedene u nastavku teksta na osnovu preporučene terminologije MedDRA, prema klasama sistema organa i apsolutnoj učestalosti (Tabela 1). Učestalosti se definišu kao: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retke ($< 1/10000$) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1: Učestalost neželjenih reakcija utvrđena u placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sitagliptina kao monoterapije i u periodu nakon stavljanja leka u promet

Neželjena reakcija	Učestalost neželjenih reakcija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
trombocitopenija	Retko
Poremećaji imunskog sistema	
reakcije preosetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije ^{*,†}	Nepoznata učestalost
Poremećaji metabolizma i ishrane	
hipoglikemija [†]	Često
Poremećaji nervnog sistema	
glavobolja	Često
vertoglavica	Povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
intersticijalna bolest pluća [*]	Nepoznata učestalost
Gastrointestinalni poremećaji	
konstipacija	Povremeno
povraćanje [*]	Nepoznata učestalost
akutni pankreatitis ^{*,†,‡}	Nepoznata učestalost
hemoragijski i nekrotizirajući pankreatitis sa ili bez smrtnog ishoda ^{*,†}	Nepoznate učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
pruritus [*]	Povremeno
angioedem ^{*,†}	Nepoznata učestalost
osip ^{*,†}	Nepoznata učestalost
urtikarija ^{*,†}	Nepoznata učestalost
kožni vaskulitis ^{*,†}	Nepoznata učestalost
eksfolijativne promene na koži uključujući <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom ^{*,†}	Nepoznata učestalost
bulozni pemfigoid [*]	Nepoznata učestalost
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
artralgija [*]	Nepoznata učestalost
mijalgija [*]	Nepoznata učestalost
bol u leđima [*]	Nepoznata učestalost
artropatija [*]	Nepoznata učestalost
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
poremećaj funkcije bubrega [*]	Nepoznata učestalost

akutna bubrežna insuficijencija*	Nepoznata učestalost
----------------------------------	----------------------

*Neželjene reakcije su uočene u postmarketinškom praćenju nakon stavljanja leka u promet.

†Videti odeljak 4.4.

‡Videti u nastavku teksta “TECOS kardiovaskularna studija bezbednosti”

Opis odabranih neželjenih reakcija

Kao dodatak prethodno opisanim neželjenim reakcijama povezanim sa uzimanjem leka, neželjene reakcije prijavljene bez obzira na uzročno-posledičnu povezanost sa terapijom i koje se javljaju kod bar 5% pacijenata i češće kod pacijenata na terapiji sitagliptinom uključivale su infekciju gornjeg dela respiratornog trakta i nazofaringitis.

Dodatne neželjene reakcije prijavljene bez obzira na uzročno-posledičnu povezanost sa terapijom koje su se javljale češće kod pacijenata na terapiji sitagliptinom (nisu dostigle nivo od 5%, ali su se pojavljivale sa učestalošću za > 0,5% većom kod pacijenata na terapiji sitagliptinom od one koju je imala kontrolna grupa) uključivale su osteoartritis i bol u ekstremitetima.

Neke neželjene reakcije su zabeležene češće u ispitivanjima kombinovane primene sitagliptina sa drugim lekovima za lečenje dijabetesa nego u ispitivanjima monoterapije sitagliptinom. To je uključivalo hipoglikemiju (učestalost veoma česta sa kombinacijom sulfonilureje i metformina), influencu (česta sa insulinom (sa ili bez metformina)), mučninu i povraćanje (česta sa metforminom), flatulenciju (česta sa metforminom ili pioglitazonom), konstipaciju (česta sa kombinacijom sulfoniluree i metformina), periferni edem (česta sa pioglitazonom ili kombinacijom pioglitazona i metformina), somnolenciju i dijareju (povremena sa metforminom) i suvoću usta (povremena sa insulinom (sa ili bez metformina)).

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima sa sitagliptinom kod pedijatrijskih pacijenata sa dijabetesom mellitusom tipa 2 uzrasta od 10 do 17 godina, profil neželjenih reakcija bio je uporediv sa onim primećenim kod odraslih.

TECOS kardiovaskularna studija bezbednosti

Studija ispitivanja kardiovaskularnih ishoda kod primene sitagliptina (engl. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) uključivala je 7332 pacijenta lečena sitagliptinom u dozi od 100 mg dnevno (ili 50 mg dnevno ako je početni eGFR bio ≥ 30 i < 50 mL/min/1,73 m²) i 7339 pacijenata koji su primali placebo u populaciji pacijenata predviđenoj za lečenje. Obe terapije su bile dodate standardnoj terapiji u cilju postizanja regionalnih standardnih vrednosti HbA_{1c} i faktora kardiovaskularnog (KV) rizika. Ukupna učestalost ozbiljnih neželjenih efekata kod pacijenata lečenih sitagliptinom bila je slična kao kod pacijenata koji su primali placebo.

U populaciji pacijenata predviđenoj za lečenje, učestalost teške hipoglikemije kod pacijenata koji su na početku ispitivanja primenjivali insulin i/ili sulfonilureu iznosila je 2,7% kod pacijenata lečenih sitagliptinom i 2,5% kod pacijenata koji su primali placebo; učestalost teške hipoglikemije kod pacijenata koji nisu primenjivali insulin i/ili sulfonilureu na početku ispitivanja iznosila je 1,0% kod pacijenata lečenih sitagliptinom i 0,7% kod pacijenata koji su primali placebo. Učestalost nezavisno potvrđenih događaja pankreatitisa iznosila je 0,3% kod pacijenata lečenih sitagliptinom i 0,2% kod pacijenata koji su primali placebo.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Tokom kontrolisanih kliničkih studija na zdravim ispitanicima, primenjivane su pojedinačne doze sitagliptina do 800 mg. U jednoj studiji, kod doze od 800 mg sitagliptina je primećeno minimalno povećanje QTc intervala, za koje se smatra da nije klinički relevantno. U kliničkim studijama nema iskustva sa dozama preko 800 mg. U ispitivanjima više doza faze 1, nisu primećene dozno-zavisne neželjene reakcije sitagliptina pri primeni doza do 600 mg/dan tokom najduže 10 dana i doza do 400 mg/dan tokom najduže 28 dana.

U slučaju predoziranja treba preduzeti uobičajene suportivne mere, odnosno ukloniti neresorbovan materijal iz gastrointestinalnog trakta, uvesti kliničko praćenje (uključujući i EKG) i po potrebi suportivnu terapiju.

Sitagliptin se, u maloj meri, da se uklanja iz organizma dijalizom. U kliničkim studijama, oko 13,5% unete doze leka uklonjeno je iz organizma hemodijalizom u trajanju od 3 do 4 sata. Ukoliko je to klinički odgovarajuće, može da se razmotri produženje hemodijalize. Nije poznato da li sitagliptin može da se ukloni iz organizma peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidiabetici); inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4).

ATC šifra: A10BH01

Lek FORDIABIK pripada grupi oralnih antihiperglikemijskih lekova koji se nazivaju inhibitori dipeptidilpeptidaze 4 (DPP-4). Poboljšanje kontrole glikemije uočeno kod primene ovog leka verovatno se postiže preko povećanja vrednosti aktivnih hormona inkretina. Inkretini, uključujući glukagonu sličan peptid 1 (engl. *glucagon –like peptide-1*, GLP-1) i glukozno-zavisni insulinotropni polipeptid (engl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, GIP), se oslobađaju iz creva tokom dana, a njihove vrednosti se povećavaju kao odgovor na unošenje hrane. Inkretini su deo endogenog sistema koji je uključen u fiziološku kontrolu homeostaze glukoze. Kada je koncentracija glukoze u krvi normalna ili povećana, GLP1 i GIP povećavaju sintezu insulina i njegovo lučenje iz beta ćelija pankreasa preko intracelularnih signalnih puteva, uz učešće cikličnog AMP. Kada su životinjama sa dijabetesom tip 2 davani GLP-1 ili inhibitori DPP4, uočeno je poboljšanje odgovora beta ćelija na glukozu i stimulacija biosinteze i lučenja insulina. Kada su vrednosti insulina povećane, povećava se i preuzimanje glukoze u tkivu. Pored toga, GLP-1 smanjuje sekreciju glukagona iz alfa ćelija pankreasa. Smanjene vrednosti glukagona, uz povećane vrednosti insulina, dovode do smanjene produkcije glukoze u jetri, što za rezultat ima smanjenje koncentracije glukoze u krvi. Efekti GLP-1 i GIP su zavisni od glukoze, tako da, kada su koncentracije glukoze u krvi niske, GLP-1 ne

dovodi do stimulacije lučenja insulina i supresije sekrecije glukagona. I GLP-1, i GIP povećavaju stimulaciju lučenja insulina kada se koncentracije glukoze povećaju iznad normalnih koncentracija. Pored toga, GLP-1 ne remeti normalan odgovor glukagona na hipoglikemiju. DPP-4 enzim ograničava aktivnost GLP-1 i GIP pošto ovaj enzim brzo hidrolizira inkretinske hormone i dovodi do nastanka neaktivnih produkata. Sitagliptin sprečava hidrolizu inkretinskih hormona od strane DPP-4 i, na taj način, povećava koncentracije aktivnih oblika GLP-1 i GIP u plazmi. Ovakvim povećanjem vrednosti aktivnih inkretina, sitagliptin povećava lučenje insulina i snižava nivoe glukagona u zavisnosti od koncentracije glukoze u krvi. Kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 sa hiperglikemijom, ove promene u koncentracijama insulina i glukagona dovode do smanjenja vrednosti hemoglobina A1c (HbA1c) i sniženja postprandijalnih koncentracija glukoze i koncentracije glukoze na prazan stomak. Glukozno-zavisni mehanizam dejstva sitagliptina razlikuje se od mehanizma dejstva derivata sulfoniluree koji povećavaju insulinsku sekreciju čak i kada su koncentracije glukoze niske što može da dovede do pojave hipoglikemije kod pacijenata sa dijabetesom tip 2, kao i kod zdravih osoba. Sitagliptin je snažan i visoko selektivni inhibitor enzima DPP-4 i, pri terapijskim koncentracijama, ne inhibira njemu srodne enzime DPP-8 ili DPP-9.

U jednoj dvodnevnoj studiji na zdravim dobrovoljcima, sitagliptin, kada je primenjivan kao monoterapija, je doveo do povećanja koncentracija aktivnog GLP-1, a monoterapija metforminom je dovela do sličnog povećanja koncentracija aktivnog i ukupnog GLP-1. Istovremena primena sitagliptina i metformina je ispoljila aditivan efekat na koncentracije aktivnog GLP-1. Sitagliptin je doveo do povećanja koncentracije aktivnog GIP, dok to nije bio slučaj sa metforminom.

Klinička efikasnost i bezbednost

Sveukupno, sitagliptin je doveo do poboljšanja kontrole glikemije kada je primenjivan kao monoterapija, ili u kombinaciji sa drugim lekovima kod odraslih pacijenata sa dijabetesom tip 2 (videti Tabelu 2).

Sprovedene su dve studije za procenu efikasnosti i bezbednosti monoterapije sitagliptinom. U poređenju sa placebo, monoterapija sitagliptinom u dozi od 100 mg jednom dnevno dovela je do značajnog poboljšanja vrednosti HbA1c, koncentracije glukoze na prazan stomak (engl. *fasting plasma glucose*, FPG) i koncentracije postprandijalne glukoze dva sata nakon jela, u dve kliničke studije, od kojih je jedna trajala 18 nedelja, a druga 24 nedelje. Uočeno je poboljšanje surogat markera funkcije beta ćelija, uključujući HOMA-β (procena modela homeostaze beta ćelija (engl. *Homeostasis Model Assessment-beta*, HOMA-beta)), odnos proinsulina i insulina, i rezultate odgovora beta ćelija na osnovu često uzorkovanog testa tolerancije na hranu. Uočena učestalost hipoglikemije kod pacijenata koji su primali sitagliptin bila je slična onoj kod ispitanika koji su dobijali placebo. Nije došlo do porasta telesne mase u odnosu na vrednost na početku ispitivanja kod pacijenata koji su primali sitagliptin u obe studije, u poređenju sa malim smanjenjem telesne mase u grupi koja je dobijala placebo.

Sitagliptin u dozi od 100 mg jedanom dnevno doveo je do značajnih poboljšanja glikemijskih parametara u odnosu na placebo u dve 24-nedeljne studije sitagliptina kao dodane terapije, jednom u kombinaciji sa metforminom i jednom u kombinaciji sa pioglitazonom. Promena telesne mase od početne vrednosti bila je slična kod pacijenata koji su bili na terapiji sitagliptinom u odnosu na one koji su primali placebo. U ovim studijama učestalost prijavljene hipoglikemije je bila slična kod pacijenata koji su bili na terapiji sitagliptinom u odnosu na one koji su primali placebo.

U dve 24-nedeljne studije u kojima je sitagliptin primenjivan kao dodatna terapija – u jednoj studiji u kombinaciji sa metforminom, a u drugoj u kombinaciji sa pioglitazonom – terapija sitagliptinom u dozi od 100 mg jednom dnevno dovela je do značajnog poboljšanja glikemijskih parametara u poređenju sa placebo. Promena u telesnoj masi u odnosu na vrednost na početku ispitivanja bila je slična kod pacijenata 9 od 17 koji su primali sitagliptin i kod onih koji su dobijali placebo. U ovim studijama zabeležena je slična učestalost hipoglikemije kod pacijenata koji su primali sitagliptin i u grupi koja je dobijala placebo.

24-nedeljno, placebo-kontrolisano ispitivanje je dizajnirano da proceni efikasnost i bezbednost sitagliptina (u dozi od 100 mg jednom dnevno) koji je primenjivan kao dodatna terapija monoterapiji glimepiridom ili kombinovanoj terapiji glimepiridom i metforminom. Dodavanje sitagliptina i monoterapiji glimepiridom, i kombinovanoj terapiji glimepiridom i metforminom, dovelo je do značajnog poboljšanja u glikemijskim parametrima. Kod pacijenata koji su primali sitagliptin zabeleženo je malo povećanje telesne mase u poređenju sa ispitanicima koji su dobijali placebo.

26-nedeljno, placebo-kontrolisano ispitivanje je dizajnirano je da proceni efikasnost i bezbednost sitagliptina (u dozi od 100 mg jednom dnevno) koji je primenjivan kao dodatna terapija kombinovanoj terapiji pioglitazonom i metforminom. Dodavanje sitagliptina pioglitazonu i metforminu dovelo je do značajnog poboljšanja u glikemijskim parametrima. Promena u telesnoj masi u odnosu na vrednost na početku ispitivanja bila je slična kod pacijenata koji su primali sitagliptin i kod onih koji su dobijali placebo. Takođe, učestalost pojave hipoglikemije bila je slična kod pacijenata koji su primali sitagliptin i onih koji su primali placebo.

24-nedeljno, placebo-kontrolisano ispitivanje je dizajnirano da proceni efikasnost i bezbednost sitagliptina (u dozi od 100 mg jednom dnevno), koji je primenjivan kao dodatna terapija insulinu (u stabilnoj dozi tokom najmanje 10 nedelja), sa ili bez metformina (u dozi od najmanje 1500 mg). Kod pacijenata koji su primali fiksnu mešavinu insulina („pre-mixed“), srednja dnevna doza je bila 70,9 i.j./dan. Kod pacijenata koji nisu primali fiksnu mešavinu insulina (primali su srednjedelujući ili dugodelujući insulin), srednja dnevna doza je bila 44,3 i.j./dan. Dodavanje sitagliptina insulinu ostvarilo je značajno poboljšanje u glikemijskim parametrima. Promena u telesnoj masi u odnosu na vrednost na početku ispitivanja u obe grupe nije bila značajna.

U 24-nedeljnom, placebo-kontrolisanom, faktorijskom kliničkom ispitivanju inicijalne terapije, sitagliptin je primenjivan u dozi od 50 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa metforminom (500 mg ili 1000 mg dva puta dnevno). Uočeno je značajno poboljšanje u glikemijskim parametrima u odnosu na monoterapiju sa ova dva leka. Smanjenje telesne mase kod pacijenata koji su primali kombinaciju sitagliptina i metformina bilo je slično kao i kod onih koji su primali samo metformin ili placebo. Nisu uočene promene u telesnoj masi u odnosu na vrednost na početku ispitivanja kod pacijenata koji su primali samo sitagliptin. Učestalost hipoglikemije bila je slična u svim terapijskim grupama.

Tabela 2: Vrednosti HbA_{1c} u placebo-kontrolisanim studijama monoterapije i kombinovane terapije*

Studija	Srednja vrednost HbA _{1c} (%) na početku studije	Srednja vrednost promene u odnosu na početni HbA _{1c} (%)	Placebom-korigovana srednja vrednost promene HbA _{1c} (%) [†] (95% CI)
Ispitivanja monoterapije			
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno [§] (N=193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8; -0,4)
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno ^l (N=229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0; -0,6)

Ispitivanja kombinovane terapije			
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno kao dodatak postojećoj terapiji metforminom [†] (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8; -0,5)
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno kao dodatak postojećoj terapiji pioglitazonom [†] (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno kao dodatak postojećoj terapiji glimepiridom [†] (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8; -0,3)
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno kao dodatak postojećoj terapiji glimepirid+metformin [†] (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno kao dodatak postojećoj terapiji pioglitazon+metformin [#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0; -0,5)
Početna terapija (dva puta dnevno) [†] : sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8; -1,3)
Početna terapija (dva puta dnevno) [†] : sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3; -1,8)
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno kao dodatak postojećoj terapiji insulinom (+/- metformin) [†] (N=305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 ^{‡¶} (-0,7; -0,4)

* Analiza podataka svih lečenih ispitanika („intention-to-treat“ analiza, sa namerom da se leče)

[†] Srednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena statusu prethodne antihiperglikemijske terapije i vrednostima na početku ispitivanja.

[‡] p<0,001 u odnosu na placebo ili u odnosu na placebo + kombinovana terapija.

[§] HbA_{1c} (%) nakon 18 nedelja terapije.

[†] HbA_{1c} (%) nakon 24 nedelja terapije.

[#] HbA_{1c} (%) nakon 26 nedelja terapije.

[¶] Srednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena prema primeni metformina na prvom pregledu (da/ne), primeni insulina na prvom pregledu (fiksna mešavina insulina prema srednjedelujućim ili dugodelujućim) i

prema vrednostima na početku ispitivanja. Razlike u interakcijama u terapiji prema stratumima (primena metformina i insulina) nisu bile značajne ($p > 0,10$).

24-nedeljna studija sa aktivnim lekom (metforminom) kao kontrolom, dizajnirana je za procenu efikasnosti i bezbednosti sitagliptina u dozi od 100 mg jednom dnevno ($N=528$) u poređenju sa metforminom ($N=522$) kod pacijenata kod kojih adekvatna kontrola glikemije nije mogla da se postigne primenom samo režima ishrane i fizičke aktivnosti, a koji nisu primali antihiperglikemijsku terapiju (koji su bili bez terapije najmanje 4 meseca). Srednja doza metformina bila je oko 1900 mg na dan. Smanjenje vrednosti HbA_{1c}, u odnosu na srednju vrednost sa početka ispitivanja od 7,2%, bilo je -0,43% za sitagliptin i -0,57% za metformin (per-protokol analiza). Ukupna učestalost gastrointestinalnih neželjenih reakcija, za koje se smatralo da su povezane sa uzimanjem leka, kod pacijenata koji su lečeni sitagliptinom bila je 2,7%, u poređenju sa 12,6% kod pacijenata koji su dobijali metformin. Učestalost hipoglikemije nije se značajno razlikovala između dve terapijske grupe (1,3% za sitagliptin i 1,9% za metformin). U obe ispitivane grupe došlo je do smanjenja telesne mase u odnosu na vrednost na početku ispitivanja (-0,6 kg za sitagliptin i -1,9 kg za metformin).

U jednoj studiji u kojoj su poređeni efikasnost i bezbednost dodatne terapije sitagliptinom u dozi od 100 mg jednom dnevno ili glipizidom (derivatom sulfoniluree) kod pacijenata kod kojih adekvatna kontrola glikemije nije mogla da se postigne monoterapijom metforminom, sitagliptin je ispoljio sličan efekat kao i glipizid u smanjenju vrednosti HbA_{1c}. Srednja doza glipizida koja je korišćena u poredbenoj grupi bila je 10 mg na dan, a kod oko 40% pacijenata, tokom cele dužine trajanja studije, bilo je potrebno dati dozu glipizida od ≤ 5 mg na dan. Međutim, u odnosu na grupu koja je dobijala glipizid, veći broj pacijenata u grupi koja je primala sitagliptin morao je da prekine terapiju zbog izostanka efikasnosti. Kod pacijenata koji su primali sitagliptin zabeleženo je značajno prosečno smanjenje telesne mase u odnosu na vrednost na početku ispitivanja, u poređenju sa značajnim povećanjem telesne mase kod pacijenata koji su dobijali glipizid (-1,5 kg u odnosu na +1,1 kg). U ovoj studiji, u grupi koja je primala sitagliptin, uočeno je poboljšanje odnosa proinsulina i insulina, a ovaj odnos je pokazatelj efikasnosti sinteze i lučenja insulina. Nasuprot tome, ovaj odnos je pogoršan kod pacijenata koji su dobijali glipizid. Učestalost hipoglikemije u grupi koja je lečena sitagliptinom bila je značajno manja (4,9%) od učestalosti u grupi lečenoj glipizidom (32,0%).

24- nedeljno placebo kontrolisano ispitivanje, koje je uključivalo 660 pacijenata, dizajnirano je kako bi se procenio stepen uštede insulina, efikasnost i bezbednost primene sitagliptina (u dozi 100 mg jednom dnevno) kada je korišćen kao dodatna terapija terapiji insulinom glarginom, sa ili bez metformina (najmanja doza 1500 mg) u toku intenziviranja insulinske terapije. Početne vrednosti HbA_{1c} su bile 8,74%, a početna doza insulina je bila 37 i.j./dnevno. Pacijentima je data instrukcija da titriraju dozu insulina glargina na osnovu vrednosti glukoze natašte, određene u uzorku krvi iz prsta. U 24. nedelji, povećanje dnevne doze insulina je bilo 19 i.j./dnevno kod pacijenata na terapiji sitagliptinom i 24 i.j./dnevno kod pacijenata koji su koristili placebo. Smanjenje vrednosti HbA_{1c} kod pacijenata koji su bili na terapiji sitagliptinom i insulinom (sa ili bez metformina) je bilo -1,31% u poređenju sa -0,87% kod pacijenata koji su koristili placebo i insulin (sa ili bez metformina), razlika od -0,45% [95%CI: -0,60, -0,29]. Učestalost pojave hipoglikemije je bila 25,2% kod pacijenata koji su na terapiji sitagliptinom i insulinom (sa ili bez metformina) i 36,8% kod pacijenata koji su koristili placebo i insulin (sa ili bez metformina). Razlika je uglavnom posledica većeg procenta pacijenata u placebo grupi koji su doživeli tri ili više epizoda hipoglikemije (9,4 prema 19,1%). Nema razlike u učestalosti pojave teških hipoglikemija.

Studija u kojoj je vršeno poređenje sitagliptina u dozama od 25 mg ili 50 mg jednom dnevno i glipizida u dozama od 2,5 mg do 20 mg dnevno sprovedena je kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega. U ovo ispitivanje uključeno je 423 pacijenta sa hroničnom oštećenjem funkcije bubrega (procenjena brzina glomerularne filtracije < 50 mL/min). Nakon 54 nedelje terapije, srednje smanjenje vrednosti HbA_{1c} u odnosu na vrednost na početku studije bilo je -0,76% u grupi koja je primala sitagliptin i -0,64% kod pacijenata na terapiji glipizidom (per-protokol analiza). U ovoj studiji, profil bezbednosti i efikasnosti sitagliptina u dozama od 25 mg ili 50 mg jednom dnevno bio je uglavnom sličan profilu uočenom

u drugim ispitivanjima monoterapije kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. Učestalost hipoglikemije u grupi koja je lečena sitagliptinom bila je značajno manja (6,2%) od učestalosti u grupi lečenoj glipizidom (17,0%). Takođe je zabeležena značajna razlika između dve terapijske grupe po pitanju promene u telesnoj masi u odnosu na vrednost na početku ispitivanja (-0,6 kg za sitagliptin; +1,2 kg za glipizid).

U jednoj drugoj studiji je vršeno poređenje sitagliptina u dozi od 25 mg jednom dnevno i glipizida u dozama od 2,5 mg do 20 mg dnevno. Ispitivanje je sprovedeno na 129 pacijenata u terminalnoj fazi bolesti bubrega koji su bili na dijalizi. Nakon 54 nedelje terapije, prosečno smanjenje vrednosti HbA_{1c} u odnosu na vrednost na početku studije bilo je -0,72% u grupi koja je primala sitagliptin i -0,87% kod pacijenata na terapiji glipizidom. U ovoj studiji, profil bezbednosti i efikasnosti sitagliptina u dozi od 25 mg jednom dnevno bio je uglavnom sličan profilu uočenom u drugim ispitivanjima monoterapije kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. Učestalost hipoglikemije nije bila značajno različita između dve terapijske grupe (sitagliptin 6,3%; glipizid 10,8%).

U drugoj studiji, u koju je bio uključen 91 pacijent sa dijabetes melitusom tip 2 i hroničnim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 mL/min), bezbednost i podnošljivost terapije sitagliptinom u dozama od 25 mg ili 50 mg jednom dnevno uglavnom su bili slični kao i kod placeba. Pored toga, nakon 12 nedelja terapije, prosečna smanjenja vrednosti HbA_{1c} (sitagliptin -0,59%; placebo -0,18%) i FPG (sitagliptin -25,5 mg/dL; placebo -3,0% mg/dL) uglavnom su bila slična vrednostima zabeleženim u drugim ispitivanjima monoterapije kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega (videti odeljak 5.2).

Studija TECOS je bila randomizovana studija sprovedena kod 14671 pacijenta, koji pripadaju populaciji pacijenata predviđenoj za lečenje, sa vrednostima HbA_{1c} od ≥ 6,5 do 8,0% i potvrđenom KV bolesti i koji su primali sitagliptin (7332) u dozi od 100 mg dnevno (ili 50 mg dnevno ako je početni eGFR bio ≥ 30 i < 50 mL/min/1,73 m²) ili placebo (7339) kao dodatak standardnoj terapiji u cilju postizanja regionalnih standardnih vrednosti HbA_{1c} i faktora KV rizika. U studiju nije bilo dozvoljeno uključiti pacijente kojima je eGFR bio < 30 mL/min/1,73 m². Ispitivana populacija uključivala je 2004 pacijenta starosti od ≥ 75 godina i 3324 pacijenta sa oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²).

Tokom studije, ukupna procenjena srednja vrednost (SD) razlike vrednosti HbA_{1c} između grupe lečene sitagliptinom i one koja je primala placebo iznosila je 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); p < 0,001.

Primarni kardiovaskularni parametar praćenja se sastoji od prvog nastupa smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda, ili hospitalizacije zbog nestabilne angine. Sekundarni kardiovaskularni parametar praćenja uključivao je prvi nastup smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili nastup moždanog udara bez smrtnog ishoda; prva pojava pojedinih elemenata primarne krajnje tačke ispitivanja; smrt zbog bilo kog uzroka; hospitalizaciju zbog kongestivne srčane insuficijencije.

Nakon medijane vremena praćenja od 3 godine, sitagliptin kao dodatak standardnom lečenju nije povećao rizik od značajnih štetnih kardiovaskularnih događaja niti rizik od hospitalizacije zbog srčane insuficijencije kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 u poređenju sa standardnim lečenjem bez sitagliptina (Tabela 3).

Tabela 3. Stope objedinjenih kardiovaskularnih ishoda i ključnih sekundarnih ishoda

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	p-vrednost [†]
	N (%)	Stopa učestalosti na 100 pacijent-	N (%)	Stopa učestalosti na 100 pacijent-		

		godina*		godina*		
Analiza u populaciji pacijenta predviđenoj za lečenje (engl. <i>Intention-to-Treat Population</i>)						
Broj pacijenata	7332		7339			
Primarni objedinjeni parametar praćenja (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
Sekundarni objedinjeni parametar praćenja (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 kog uzroka	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 – 1,14)	0,875
Hospitalizacija zbog srčane insuficijencije [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 – 1,20)	0,983

* Stopa učestalosti na 100 pacijent-godina izračunava se kao $100 \times$ (ukupan broj pacijenata koji imaju ≥ 1 događaja tokom ukupne izloženosti po ukupnom broju pacijent-godina praćenja).

[†] Zasnivano na *Cox*-ovom modelu stratificiranom prema regijama. Za kombinovani parametar praćenja, p-vrednosti odgovaraju ispitivanju neinferiornosti kojim se želi dokazati da je hazard ratio manji od 1,3. Za sve ostale parametre praćenja, p-vrednosti odgovaraju ispitivanju razlika u vrednosti hazard ratio.

[‡] Analiza hospitalizacije zbog srčane insuficijencije prilagođena je anamnezi srčane insuficijencije na početku ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

54 nedeljno, dvostruko slepo ispitivanje dizajnirano je da proceni efikasnost i bezbednost sitagliptina u dozi od 100 mg primenjenog jednom dnevno kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 10 do 17 godina) sa dijabetesom tip 2 koji nisu bili na anti-hiperglikemijskoj terapiji najmanje 12 nedelja (sa HbA_{1c} 6,5% do 10%) ili su bili na stabilnoj dozi insulina najmanje 12 nedelja (sa HbA_{1c} 7% do 10%). Pacijenti su bili

randomizovani u grupu koja uzima sitagliptin u dozi od 100 mg jednom dnevno ili placebo grupu tokom 20 nedelja.

Prosečna HbA_{1c} na početku lečenja je bila 7,5%. Lečenje sitagliptinom u dozi od 100 mg nije dovela do značajnih poboljšanja u HbA_{1c} tokom 20 nedelja. Snižavanje HbA_{1c} kod pacijenata lečenih sitagliptinom (N=95) je bila 0,0% u poređenju sa 0,2% kod pacijenata koji su primali placebo (N=95), a razlika od -0,2% (95% CL, -0,7, 0,3). Videti odeljak 4.2.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Sitagliptin se brzo resorbovao nakon oralne primene doze od 100 mg kod zdravih ispitanika, uz dostizanje maksimalne koncentracije u plazmi (medijana T_{max}) u periodu od 1 do 4 sata nakon uzimanja doze, srednja PIK sitagliptina u plazmi iznosila je 8,52 mikroM·hr, C_{max} je iznosila 950 nanoM. Apsolutna bioraspoloživost sitagliptina iznosi oko 87%. Pošto istovremena primena obroka bogatog mastima uz sitagliptin nije imala uticaja na farmakokinetiku, sitagliptin se može primenjivati uz hranu ili bez hrane.

PIK vrednosti sitagliptina u plazmi su se povećavale proporcionalno dozi. Proporcionalnost u odnosu na dozu nije utvrđena kod C_{max} i C_{24hr} (C_{max} se povećala više nego proporcionalno dozi, a C_{24hr} se povećala manje nego proporcionalno dozi).

Distribucija

Srednja vrednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primene pojedinačne doze od 100 mg sitagliptina kod zdravih ispitanika iznosi približno 198 litara. Frakcija sitagliptina koja se reverzibilno vezuje za proteine u plazmi je mala (38%).

Biotransformacija

Sitagliptin se primarno eliminiše urinom u neizmenjenom obliku, a metabolizam predstavlja sporedni put eliminacije. Oko 79% sitagliptina se izlučuje urinom u neizmenjenom obliku.

Oko 16% radioaktivnosti izlučivalo se u obliku metabolita sitagliptina nakon oralne doze [¹⁴C]sitagliptina. Otkriveno je šest metabolita u tragovima i ne očekuje se da će oni doprineti inhibitornom dejstvu sitagliptina na DDP-4 u plazmi. Studije *in vitro* ukazale su da je CYP3A4 primarni enzim odgovoran za ograničeni metabolizam sitagliptina, uz doprinos enzima CYP2C8.

Podaci dobijeni *in vitro* pokazali su da sitagliptin nije inhibitor CYP izoenzima CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ili 2B6 i da nije induktor CYP3A4 i CYP1A2.

Eliminacija

Nakon oralne primene radioaktivno obeleženog [¹⁴C] sitagliptina kod zdravih ispitanika, oko 100% unete radioaktivnosti se izluči putem fecesa (13%) i urina (87%) u vremenu od nedelju dana nakon doziranja. Prividno terminalno poluvreme eliminacije (t_{1/2}) nakon primene oralne doze sitagliptina od 100 mg bilo je oko 12,4 sati. Kada se daje u višestrukim dozama, dolazi samo do minimalne akumulacije sitagliptina. Bubrežni klirens iznosio je oko 350 mL/min.

Eliminacija sitagliptina primarno se odvija putem renalne ekskrecije i uključuje aktivnu tubularnu sekreciju. Sitagliptin je supstrat za humani organski anjonski transporter-3 (hOAT-3), koji bi mogao da bude uključen u renalnu eliminaciju sitagliptina. Nije utvrđen klinički značaj hOAT-3 u transportu sitagliptina. Sitagliptin je supstrat i p-glikoproteina, koji bi takođe mogao biti uključen u posredovanje renalne eliminacije sitagliptina. Međutim, ciklosporin, inhibitor p-glikoproteina, nije smanjio renalni klirens sitagliptina. Sitagliptin nije supstrat za transportere OCT2, OAT1 ili PEPT1/2. Sitagliptin *in vitro* nije inhibirao OAT3 (IC₅₀=160 mikroM) ili p-glikoproteinom (do 250 mikroM) posredovani transport pri terapijski relevantnim

koncentracijama u plazmi. Sitagliptin je u kliničkoj studiji imao mali uticaj na koncentracije digoksina što je ukazivalo da sitagliptin može biti blagi inhibitor p-glikoproteina.

Posebne grupe pacijenata

Farmakokinetika sitagliptina bila je generalno slična kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa dijabetesom tip 2.

Oštećenje funkcije bubrega

Otvorena studija pojedinačne doze sprovedena je u cilju evaluacije farmakokinetike smanjene doze sitagliptina (50 mg) kod pacijenata sa različitim stepenom hroničnog oštećenja funkcije bubrega u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike. Studija je obuhvatala pacijente sa blagim, umerenim i teškim oštećenjima funkcije bubrega kao i pacijente sa ESRD na hemodijalizi. Dodatno, uticaji oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku sitagliptina kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući ESRD) bili su procenjeni korišćenjem populacione farmakokinetičke analize.

U poređenju sa zdravim kontrolnim ispitanicima PIK sitagliptina u plazmi bio je povećan približno 1,2 puta kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega ($GFR \geq 60$ do < 90 mL/min) i 1,6 puta kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega ($GFR \geq 45$ do < 60 mL/min). S obzirom na to da ova povećanja nisu klinički značajna, kod ovih pacijenata nije neophodno prilagođavanje doze.

PIK sitagliptina u plazmi bio je povećan približno 2 puta kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega ($GFR \geq 30$ do < 45 mL/min) i približno 4 puta kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 30$ mL/min) uključujući pacijente sa ESRD na hemodijalizi. Sitagliptin se umereno odstranjivao hemodijalizom (13,5% u toku tročasovne do četvoročasovne hemodijalize koja počinje 4 sata nakon primenjene doze). Da bi se postigle koncentracije sitagliptina u plazmi slične onima kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega, preporučuje se primena manjih doza pacijentima sa $GFR < 45$ mL/min (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor ≤ 9) nije neophodna korekcija doze sitagliptina. Nema kliničkog iskustva sa pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor > 9). Međutim, pošto se sitagliptin primarno eliminiše preko bubrega, ne očekuje se da teška oštećenja funkcije jetre utiču na farmakokinetiku sitagliptina.

Starije osobe

Nije potrebna korekcija doze u zavisnosti od životnog doba. Sudeći po podacima iz populacione farmakokinetičke analize faze I i faze II, životno doba nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku sitagliptina. Koncentracije sitagliptina u plazmi bile su oko 19% više kod starijih ispitanika (od 65 do 80 godina) nego kod mlađih ispitanika.

Pedijatrijski pacijenti

Farmakokinetika sitagliptina (pojedinačne doze 50 mg, 100 mg ili 200 mg) je bila ispitana kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 10 do 17 godina) sa dijabetesom tip 2. U ovoj populaciji, dozno prilagođena vrednost PIK sitagliptina u plazmi je otprilike 18% manja u poređenju sa odraslim pacijentima sa dijabetesom tip 2 nakon upotrebe doze od 100 mg. Ovo se ne smatra klinički značajnom razlikom u poređenju sa odraslim pacijentima zasnovanom na odnosu farmakokinetika/farmakodinamika između doza od 50 mg i 100 mg. Ni jedno ispitivanje sitagliptina nije vršeno kod pacijenata mlađih od 10 godina.

Ostale grupe pacijenata

Nisu neophodne korekcije doza u zavisnosti od pola, rase ili indeksa telesne mase (BMI). Sudeći prema kombinovanoj analizi farmakokinetičkih podataka faze I i podataka iz farmakokinetičke populacione studije u fazi I i fazi II, ove karakteristike nisu imale klinički značajan uticaj na farmakokinetiku sitagliptina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Kod glodara je primećena toksičnost po bubrege i jetru pri sistemske izloženosti 58 puta višoj od one kod ljudi, a otkriveno je da izloženost 19 puta viša od one kod ljudi, nije imala uticaja. Kod pacova su primećene abnormalnosti sekutića pri izloženosti 67 puta višoj od nivoa kliničke izloženosti; na osnovu podataka iz 14-nedeljne studije na pacovima izloženost bez uticaja je bila 58 puta viša, bila je bez uticaja. Nije poznat značaj ovih saznanja za ljude. Pri izloženosti oko 23 puta višoj od nivoa kliničke izloženosti, kod pasa su primećeni prolazni fizički znaci u vezi sa terapijom, od kojih neki navode na zaključak o neurotoksičnosti, kao što su disanje otvorenih usta, pojačana salivacija, povraćanje penastog belog sadržaja, ataksija, drhtanje, smanjena aktivnost i/ili pogureno držanje. Osim toga, histološki je primećena i vrlo blaga ili blaga degeneracija skeletnih mišića pri dozama koje su dovodile do sistemske izloženosti oko 23 puta veće od one kod ljudi. Nivo leka bez uticaja na ovaj rezultat zapažen je pri izloženosti koja je 6 puta veća od nivoa kliničke izloženosti.

U pretkliničkim studijama nije pokazana genotoksičnost sitagliptina. Sitagliptin nije bio karcinogen kod miševa. Kod pacova je bila povećana učestalost adenoma i karcinoma jetre pri sistemske izloženosti 58 puta većoj od izloženosti kod ljudi. Pošto je utvrđena korelacija između hepatotoksičnosti leka i nastanka neoplazija u jetri pacova, pri tako visokoj dozi verovatno je povećana učestalost tumora jetre posledica hroničnog toksičnog delovanja na jetru. Budući da su bezbednosne granice visoke (19 puta veće od nivoa bez uočenog efekta), ove se neoplazije ne smatraju relevantnim za primenu leka kod ljudi.

Kod mužjaka i ženki pacova koji su sitagliptin primali pre i u toku parenja nisu primećeni uticaji na plodnost u vezi sa primenom leka.

Sitagliptin nije pokazivao neželjena dejstva u studiji prenatalnog/postnatalnog razvoja sprovedenoj na pacovima.

Studije reproduktivne toksičnosti pokazale su neznatno povećanu učestalost perinatalnih malformacija povezanih sa primenom leka (nedostatak rebara, hipoplastična ili talasasta rebra) kod mladunčadi pacova pri sistemske izloženosti 29 puta većoj od izloženosti koja se postiže kod ljudi. Maternalna toksičnost uočena je kod kunića pri 29 puta višem nivou izloženosti nego kod ljudi. Budući da je granica bezbednosti visoka, ova saznanja ne upućuju na to da postoji značajan rizik za reprodukciju kod ljudi. Sitagliptin se u znatnim količinama izlučuje u mleko ženki pacova (odnos mleko/plazma: 4:1).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna (PH101, PH102);
Kalcijum-hidrogenfosfat;
Krospovidon, tip B;
Magnezijum-stearat;
Natrijum-stearilfumarat.

Film obloga:

Polivinilalkohol;
Makrogol;

Talk (E553b);
Titan-dioksid (E171);
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172);
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

30 meseci

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>

Unutrašnje pakovanje je blisteri (PVC/PE/PVDC i aluminijum) u kome se nalazi 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera sa po 14 film tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMASWISS, D.O.O., BEOGRAD, Batajnički drum 5 A, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole:

FORDIABIK, 50 mg, film tableta: 000461155 2023

FORDIABIK, 100 mg, film tableta: 000461156 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum dozvole:

FORDIABIK, 50 mg, film tableta: 05.02.2024.

FORDIABIK, 100 mg, film tableta: 05.02.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2024.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 001731895 2024 59010 003 000 515 052 04 001 od 04.06.2024.

