SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Maysiglu®, 25 mg, film tablete
Maysiglu®, 50 mg, film tablete
Maysiglu®, 100 mg, film tablete

INN: sitagliptin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Maysiglu, 25 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 25 mg sitagliptina.

Maysiglu, 50 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 50 mg sitagliptina.

Maysiglu, 100 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 100 mg sitagliptina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Maysiglu, 25 mg, film tablete
Ružičaste, okrugle, blago bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „K25“ na jednoj strani tablete. Dimenzije tablete : dijametar oko 7 mm.

Maysiglu, 50 mg, film tablete
Svetlo narandžaste, okrugle, bikonveksne, film tablete sa podeonom linijom na jednoj strani tablete. Na tableti je utisnuta oznaka „K“ sa jedne strane podeone linije i oznaka „50“ sa druge strane podeone linije. Dimenzija tablete: dijametar oko 9 mm.
Tableta se može podeliti na jednake doze.

Maysiglu, 100 mg, film tablete
Braon-narandžaste, okrugle, bikonveksne, film tablete sa podeonom linijom na jednoj strani tablete. Na tableti je utisnuta oznaka „K” sa jedne strane podeone linije i oznaka „100” sa druge strane podeone linije. Dimenzije tablete : dijametar oko 11 mm.
Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Maysiglu je indikovan 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 dijete i fizičke aktivnosti, 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 dijete i fizičke aktivnosti u kombinaciji sa metforminom,

- derivatima sulfoniluree, kada adekvatna kontrola glikemije ne može da se postigne primenom samo dijete i fizičke aktivnosti u kombinaciji sa maksimalnom podnošljivom dozom derivata sulfoniluree, i kada je primena metformina neodgovarajuća zbog kontraindikacija ili nepodnošenja leka,

- agonistima peroksizom proliferator-aktiviranih gama receptora (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma,* PPARgama) (na primer: tiazolidindion), kada je primena PPARgama agonista odgovarajuća i kada adekvatna kontrola glikemije ne može da se postigne primenom samo dijete i fizičke aktivnosti u kombinaciji sa PPARgama agonistom;

kao trostruka oralna terapija u kombinaciji sa:

- derivatom sulfoniluree i metforminom, kada adekvatna kontrola glikemije ne može da se postigne primenom samo dijete i fizičke aktivnosti u kombinaciji sa dvostrukom terapijom ovim lekovima,

- PPARgama agonistom i metforminom, kada je primena agonista PPARgama odgovarajuća i kada adekvatna kontrola glikemije ne može da se postigne primenom samo dijete i fizičke aktivnosti u kombinaciji sa dvostrukom terapijom ovim lekovima.

Lek Maysiglu je takođe indikovan kao dodatna terapija insulinu (sa ili bez terapije metforminom) kada adekvatna kontrola glikemije ne može da se postigne primenom samo dijete i fizičke aktivnosti u kombinaciji sa stabilnom dozom insulina.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje
Doza je 100 mg sitagliptina jednom dnevno. Kada se lek Maysiglu uzima u kombinaciji sa metforminom i/ili PPARgama agonistom, doza metformina i/ili PPARgama agoniste treba da ostane ista, uz istovremenu primenu leka Maysiglu.

Kada se lek Maysiglu uzima u kombinaciji sa derivatom sulfoniluree ili insulinom, trebalo bi razmotriti primenu manje doze derivata sulfoniluree ili insulina da bi se smanjio rizik za nastanak hipoglikemije (videti odeljak 4.4).

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

Posebne populacije
Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega
Prilikom razmatranja upotrebe sitagliptina u kombinaciji sa nekim drugim antidijabetikom, potrebno je da se provere uslovi za upotrebu ovih lekova kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije [GFR] ≥ 60 do < 90 ml/min) nije potrebno prilagođavati dozu.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 45 do < 60 ml/min) nije potrebno prilagođavati dozu.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 30 do < 45 ml/min) doza leka Maysiglu je 50 mg, jednom dnevno.

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 15 do < 30 ml/min), ili kod pacijenata u terminalnoj fazi bolesti bubrega (GFR < 15 ml/min) uključujući pacijente koji su na hemodijalizi ili na peritonealnoj dijalizi, doza leka Maysiglu je 25 mg jednom dnevno. Lek može da se daje bez obzira na vreme primene dijalize.

Budući da se doza leka prilagođava prema stanju funkcije bubrega, preporučuje se da se, pre početka terapije lekom Maysiglu, kao i periodično nakon toga, radi procena funkcije bubrega pacijenta.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre
Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu leka. Primena leka Maysiglu nije ispitivana 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 na osnovu godina 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 Maysiglu može da se uzima uz obrok, ili nezavisno od njega.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu sitagliptin 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

Opšta upozorenja
Lek Maysiglu ne treba da uzimaju pacijenti sa dijabetesom tip 1, niti treba da se primenjuje za lečenje dijabetesne ketoacidoze.

Akutni pankreatitis
Upotreba inhibitora enzima DPP-4 (dipeptidil peptidaze -4) je povezana sa rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Pacijente treba upoznati sa karakterističnim simptomom akutnog pankreatitisa, a to je perzistentan i jak bol.u abdomenu. Uočeno je da se pankreatitis povlači nakon prestanka uzimanja sitagliptina (sa, ili bez suportivne terapije), ali su ipak zabeleženi veoma retki slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragijskog pankreatitisa i/ili smrtnog ishoda. Ako se sumnja na postojanje pankreatitisa, treba prekinuti primenu leka Maysiglu i svih drugih lekova za koje se summnja da bi mogli izazvati pankreatitis; ukoliko se akutni pankreatitis dijagnostikuje, terapiju lekom Maysiglu ne treba ponovo započinjati. Potreban je oprez kod pacijenata sa pankreatitisom u anamnezi.

Hipoglikemija pri kombinovanoj terapiji sa drugim antihiperglikemijskim lekovima
U kliničkim ispitivanjima u kojima se lek Maysiglu uzima kao monoterapija i kao deo kombinovane terapije sa lekovima za koje nije poznato da izazivaju hipoglikemiju (na primer: metformin i/ili PPARgama agonist), učestalosti hipoglikemije zabeležene kod terapije sitagliptinom bile su slične onim uočenim kod pacijenata koji su dobijali placebo. Hipoglikemija je zabeležena prilikom upotrebe

sitagliptina u kombinaciji sa insulinom ili derivatom sulfoniluree. Stoga, da bi se smanjio rizik za pojavu hipoglikemije, treba razmotriti primenu manje doze derivata sulfoniluree ili insulina (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Sitagliptin se izlučuje putem 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).

Kada se razmatra upotreba sitagliptina u kombinaciji sa drugim antidijabeticima kod pacijenata 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 lečeni sitagliptinom. Ove reakcije uključuju anafilaksu, angioedem i eksfolijativne promene na koži, uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom. Ove reakcije su se pojavljivale tokom 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 Maysiglu. Treba proceniti druge moguće uzroke za pojavu tog događaja, i započeti lečenje dijabetesa drugim lekovima.

Bulozni pemfigoid
Postoje izveštaji nakon stavljanja leka u promet o buloznom pemfigoidu kod pacijenata koji uzimaju inhibitore DPP-4 uključujući sitagliptin. Ukoliko se sumnja na bulozni pemfigoid, treba prekinuti upotrebu leka Maysiglu.

Natrijum
Lek Maysiglu sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaji drugih lekova na sitagliptin
Klinički podaci navedeni u nastavku ukazuju na to da je mali rizik za pojavu klinički značajnih interakcija sa drugim istovremeno primenjenim lekovima.

In vitro studije ukazuju na to da je CYP3A4 enzim koji je najviše odgovoran za ograničeni metabolizam sitagliptina, uz doprinos enzima CYP2C8. Kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega, metabolizam, uključujući i onaj koji se odvija preko CYP3A4, ima veoma malu ulogu u izlučivanju sitagliptina. Metabolizam može da ima značajniju ulogu u eliminaciji sitagliptina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u terminalnoj fazi bolesti bubrega (engl. *end-stage renal disease*, ESRD). Iz ovog razloga, moguće je da snažni inhibitori CYP3A4 (na primer, ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromicin) mogu da promene farmakokinetiku sitagliptina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili kod pacijenata u terminalnoj fazi bolesti bubrega. U kliničkim studijama nisu procenjivani uticaji snažnih inhibitora CYP3A4 kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

In vitro ispitivanja transportnih procesa pokazala su da je sitagliptin supstrat p-glikoproteina i transportera organskih anjona-3 (engl. *organic anion transporter-3,* OAT3). Probenecid je in vitro inhibirao transport sitagliptina preko OAT3, mada se smatra da je rizik za pojavu klinički značajnih interakcija mali. Nije rađeno *in vivo* ispitivanje istovremene primene sa inhibitorima OAT3.

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: Sprovedena je jedna studija u cilju procene efekta ciklosporina, snažnog inhibitora p-glikoproteina, na farmakokinetiku sitagliptina. Istovremena primena pojedinačne, oralne doze sitagliptina od 100 mg i pojedinačne, oralne doze ciklosporina od 600 mg, dovela je do povećanja površine ispod krive (engl. *area under the curve*, AUC) sitagliptina za približno 29% i C_{max} za oko 68%. Ne smatra se da su ove promene u farmakokinetici sitagliptina klinički značajne. Nije došlo do značajne promene u bubrežnom klirensu sitagliptina. Stoga se i ne očekuju značajne interakcije ni sa drugim inhibitorima p-glikoproteina.

Uticaj sitagliptina na druge lekove

Digoksin: Sitagliptin je ispoljio mali uticaj na koncentracije digoksina u plazmi. Nakon upotrebe digoksina u dozi od 0,25 mg istovremeno sa sitagliptinom u dozi od 100 mg dnevno tokom 10 dana, AUC vrednost digoksina u plazmi povećala se prosečno za 11%, a vrednosti C_{max} u plazmi za prosečno 18%. Ne preporučuje se prilagođavanje doze digoksina. Međutim, potrebno je da se prate pacijenti kod kojih postoji rizik za pojavu toksičnosti digoksina, kada se digoksin i sitagliptin upotrebljavaju istovremeno.

In vitro podaci ukazuju na to da sitagliptin ne inhibira i ne indukuje CYP450 izoenzime. U kliničkim studijama, sitagliptin nije značajno promenio farmakokinetiku metformina, gliburida, simvastatina, roziglitazona, varfarina ili oralnih kontraceptiva, što predstavlja *in vivo* dokaz da postoji veoma mala sklonost za izazivanje interakcija sa supstratima CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i transporterima organskih katjona (engl. *organic cationic transporter*, OCT). Sitagliptin može da bude slab inhibitor p-glikoproteina *in vivo*.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema odgovarajućih podataka o upotrebi leka kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost pri upotrebi velikih doza (videti odeljak 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Usled nedostatka podataka o upotrebi kod ljudi, lek Maysiglu ne treba da se koristi tokom trudnoće.

Dojenje
Nije poznato da li se sitagliptin izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se sitagliptin izlučuje u mleko ženki. Lek Maysiglu ne treba da se koristi tokom perioda dojenja.

Plodnost
Podaci iz ispitivanja na životinjama ne ukazuju na postojanje uticaja terapije sitagliptinom na plodnost kod mužjaka i ženki. Nema podataka za ljude.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Maysiglu 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 prijavljeni vrtoglavica i pospanost tokom upotrebe sitagliptina.

Pored toga, pacijente treba upozoriti da postoji rizik za pojavu hipoglikemije kada se lek Maysiglu uzima istovremeno sa derivatima sulfoniluree ili sa insulinom.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila
Zabeležene su ozbiljne neželjene reakcije, uključujući pankreatitis i reakcije preosetljivosti. Zabeleženi su slučajevi hipoglikemije kada se lek davao u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree (4,7% - 13,8%) i insulinom (9,6%) (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su navedene u nastavku (Tabela 1), prema klasama sistema organa i učestalosti. Učestalosti neželjenih reakcija definišu se kao: veoma česte (≥ 1/10); česte (≥ 1/100 do < 1/10); povremene (≥ 1/1000 do < 1/100); retke (≥ 1/10000 do < 1/1000); veoma retke (< 1/10000) i nepoznato (ne može da se proceni na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1: Učestalost neželjenih reakcija utvrđena u placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima upotrebe sitagliptina kao monoterapije i na osnovu iskustava nakon stavljanja leka u promet.

Neželjena reakcija	**Učestalost neželjene reakcije**
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
trombocitopenija	Retka
Poremećaji imunskog sistema	
reakcije preosetljivosti uključujući anafilaksu[*,†]	Nepoznata učestalost
Poremećaji metabolizma i ishrane	
hipoglikemija[†]	Česta
Poremećaji nervnog sistema	
glavobolja	Česta
vrtoglavica	Povremena
Respiratorni torakalni i medijastinalni poremećaji	
intersticijalna bolest pluća[*]	Nepoznata učestalost
Gastrointestinalni poremećaji	
konstipacija	Povremena
povraćanje[*]	Nepoznata učestalost
akutni pankreatitis[*,†,‡]	Nepoznata učestalost
hemoragijski i nekrotizirajući pankreatitis sa ili bez smrtnog ishoda[*,†]	Nepoznata učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
pruritus[*]	Povremena
angioedem[*,†]	Nepoznata učestalost
osip[*,†]	Nepoznata učestalost
urtikarija[*,†]	Nepoznata učestalost
kožni vaskulitis[*,†]	Nepoznata učestalost
eksfolijativna stanja kože uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom[*,†]	Nepoznata učestalost
bulozni pemfigoid[*]	Nepoznata učestalost
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
artralgija[*]	Nepoznata učestalost
mialgija[*]	Nepoznata učestalost
bol u leđima[*]	Nepoznata učestalost
artropatija[*]	Nepoznata učestalost
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
oštećenje funkcije bubrega[*]	Nepoznata učestalost
akutna bubrežna insuficijencija[*]	Nepoznata učestalost

[*]Neželjene reakcije koje su zabeležene nakon stavljanja leka u promet.
[†] **Videti odeljak 4.4**.
[‡]Videti u nastavku rezultate TECOS kardiovaskularne studije bezbednosti

Opis odabranih neželjenih reakcija
Kao dodatak gore 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 incidencom 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 derivata sulfoniluree 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 derivata sulfoniluree i metformina), periferni edem (česta sa pioglitazonom ili kombinacijom pioglitazona i metformina), somnolenciju i dijareju (povremena sa metforminom) i suva usta (povremena sa insulinom (sa ili bez metformina)).

Pedijatrijska populacija
U kliničkim ispitivanjima sitagliptina kod pedijatrijskih pacijenata sa dijabetesom tip 2, uzrasta između 10 i 17 godina, profil neželjenih reakcija bio je uporediv sa primećenim neželjenim reakcijama kod odraslih.

TECOS kardiovaskularna studija bezbednosti
Studija procene kardiovaskularnih ishoda kod primene sitagliptina (engl. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) uključivala je 7332 pacijenata lečenih sitagliptinom u dozi od 100 mg dnevno (ili 50 mg dnevno ako je početna procenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerulat filtration rate* eGFR) bila ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m^2) i 7339 pacijenata koji su primali placebo u populaciji pacijenata predviđenoj za lečenje. Obe terapije su bile dodatak standardnoj terapiji u cilju postizanja regionalnih standardnih vrednosti HbA_{1c} i kardiovaskularnih (KV) faktora rizika.
Ukupna incidenca ozbiljnih neželjenih događaja kod pacijenata lečenih sitagliptinom bila je slična kao kod pacijenata koji su primali placebo.

U populaciji pacijenata predviđenoj za lečenje, incidenca teške hipoglikemije kod pacijenata koji su na početku ispitivanja primenjivali insulin i/ili derivat sulfoniluree iznosila je 2,7% kod pacijenata lečenih sitagliptinom i 2,5% kod pacijenata koji su primali placebo; incidenca teške hipoglikemije kod pacijenata koji nisu primenjivali insulin i/ili derivat sulfoniluree na početku ispitivanja iznosila je 1,0% kod pacijenata lečenih sitagliptinom i 0,7% kod pacijenata koji su primali placebo. Incidenca 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

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sprovedenim kod zdravih ispitanika, korišćene su pojedinačne doze sitagliptina do 800 mg. U jednoj studiji, u kojoj je primenjivana doza sitagliptina od 800 mg, uočeno je minimalno povećanje QTc intervala, ali se nije smatralo klinički značajnim. Ne postoji iskustvo iz kliničkih studija sa dozama većim od 800 mg. U studijama Faze I, u kojima su primenjivane višestruke doze leka, nisu uočene kliničke neželjene reakcije povezane sa dozom sitagliptina kada je lek primenjivan u dozama do 600 mg dnevno, tokom perioda do 10 dana, i u dozama od 400 mg dnevno, tokom perioda do 28 dana.

U slučaju predoziranja treba primeniti uobičajene suportivne mere, na primer: uklanjanje neresorbovanog leka iz gastrointestinalnog trakta, uvođenje kliničkog praćenja (uključujući i elektrokardiogramski nalaz), i uvođenje suportivne terapije, ukoliko je potrebno.
Sitagliptin može, manjim delom, da se ukloni iz organizma dijalizom. U kliničkim studijama, približno 13,5% uzete doze leka uklonjeno je iz organizma hemodijalizom u trajanju od 3 do 4 sata. Ukoliko je to klinički opravdano, 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 kod dijabetesa (antidijabetici), inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4)
ATC šifra: A10BH01

Mehanizam dejstva

Lek Maysiglu 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 koncentacija glukoze u krvi ima normalne ili povećane vrednosti, GLP- 1 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 DPP-4, 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 koncentracije 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 male, 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 umanjuje normalan odgovor glukagona na hipoglikemiju. DPP-4 enzim ograničava aktivnost GLP-1 i GIP pošto ovaj enzim brzo hidroliše 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 smanjuje koncentracije 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 A_{1c} (HbA_{1c}) i smanjenja postprandijalnih koncentracija glukoze i koncentracije glukoze natašte. Glukozno-zavisni mehanizam dejstva sitagliptina razlikuje se od mehanizma dejstva derivata sulfoniluree koji povećavaju insulinsku sekreciju čak i kada su koncentracije glukoze male i može da dovede do pojave hipoglikemije kod pacijenata sa dijabetesom tip 2, kao i kod zdravih ispitanika. 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 sprovedenoj kod zdravih ispitanika, 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 placebom, monoterapija sitagliptinom u dozi od 100 mg jednom dnevno dovela je do značajnog poboljšanja vrednosti HbA_{1c}, koncentracije glukoze natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG) i postprandijalne koncentracije 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 procenu 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 lečeni sitagliptinom bila je slična onoj kod ispitanika koji su dobijali placebo. Nije došlo do povećanja telesne mase u odnosu na vrednost na početku ispitivanja kod pacijenata koji su lečeni sitagliptinom u obe studije, u poređenju sa malim smanjenjem telesne mase u grupi koja je dobijala 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 placebom. Promena u telesnoj masi u odnosu na vrednost na početku ispitivanja bila je slična kod pacijenata koji su lečeni sitagliptinom 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 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 (engl. „*pre-mixed*“), srednja dnevna doza je bila 70,9 IU/dan. Kod pacijenata koji nisu primali fiksnu mešavinu insulina (primali su srednjedelujući ili dugodelujući insulin), srednja dnevna doza je bila 44,3 IU/dan. Dodavanje sitagliptina insulinu dovelo je do značajnog poboljšanja u glikemijskim parametrima. Promena u telesnoj masi u odnosu na vrednost na početku ispitivanja u obe grupe nije bila značajna.

U 24-nedeljnom, placebom-kontrolisanom, faktorijalnom kliničkom ispitivanju inicijalne terapije, sitagliptin primenjivan u dozi od 50 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa metforminom (500 mg ili 1000 mg dva puta dnevno) doveo je do značajnog poboljšanja u glikemijskim parametrima u poređenju sa monoterapijom 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 placebom-kontrolisanim studijama monoterapije i kombinovane terapije*

Studija	**Srednja vrednost HbA_{1c} (%) na početku studije**	**Srednja vrednost promene HbA_{1c} (%)[†] u odnosu na vrednost na početku studije**	**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[‖] (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 glimepiridom i metforminom[‖] (N = 115)	8,3	-0,6	-0,9[‡] (-1,1; -0,7)
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno kao dodatak postojećoj terapiji pioglitazonom i metforminom[#] (N = 152)	8,8	-1,2	-0,7[‡] (-1,0; -0,5)
Inicijalna terapija (dva puta dnevno)[‖]: sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6[‡] (-1,8; -1,3)
Inicijalna 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, svi pacijenti predviđeni za lečenje)

[†]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} (%) u 18. nedelji terapije.
[|]HbA_{1c} (%) u 24. nedelji terapije.
[#]HbA_{1c} (%) u 26. nedelji terapije.
[¶]Srednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena prema primeni metformina na prvom pregledu (da/ne), primeni insulina na prvom pregledu (fiksna mešavina insulina prema srednjedelujući ili dugodelujući) 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 aktivno kontrolisana (metforminom), 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 dijete i fizičke aktivnosti, a koji nisu primali antihiperglikemijsku terapiju (koji su bili bez terapije najmanje 4 meseca).
Srednja doza metformina bila je približno 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 lečeni metforminom. 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 približno 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 vs +1,1 kg). U ovoj studiji se odnos proinsulina i insulina, kao pokazatelj efikasnosti sinteze i otpuštanja insulina, poboljšao pri lečenju sitagliptinom, a pogoršao pri lečenju glipizidom. Učestalost hipoglikemije u grupi koja je lečena sitagliptinom bila je značajno manja (4,9%) od učestalosti u grupi lečenoj glipizidom (32,0%).

24- nedeljno placebom kontrolosano 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 terapije insulinom. Početne vrednosti HbA_{1c} su bile 8,74%, a početna doza insulina je bila 37 IU/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 IU/dnevno kod pacijenata na terapiji sitagliptinom i 24 IU/dnevno kod pacijenata koji su koristili placebo. Smanjenje vrednosti HbA_{1c} kod pacijenata lečenih 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 su poređeni sitagliptin u dozama od 25 mg ili 50 mg jednom dnevno i glipizid 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 hroničnim 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 poređeni su sitagliptin u dozi od 25 mg jednom dnevno i glipizid 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 pacijenata, 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 m^2) 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 m^2. Ispitivana populacija uključivala je 2004 pacijenata starosti od ≥ 75 godina i 3324 pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2).

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, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili nastup moždanog udara bez smrtnog ishoda; prvu pojavu 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**			
	N (%)	Stopa incidence na 100 pacijent-godina*	N (%)	Stopa incidence na 100 pacijent-godina*	***Hazard Ratio* (95% CI)**	**p-vrednost**[†]
Analiza u populaciji pacijenata predviđenoj za lečenje						
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 incidence na 100 pacijent-godina izračunava se kao 100 × (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 objedinjeni 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 za srčanu insuficijencuju u anamnezi 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 HbA1c 6,5% do 10%) ili su bili na stabilnoj dozi insulina najmanje 12 nedelja (sa HbA1c 7% do 10%). Pacijenti su bili randomizovani u grupu koja uzima sitagliptin u dozi od 100 mg jednom dnevno i placebo grupu tokom 20 nedelja.

Prosečna HbA1c na početku lečenja je bila 7,5%. Lečenje sitagliptinom u dozi od 100 mg nije dovela do značajnih poboljšanja u HbA1c tokom 20 nedelja. Smanjenje HbA1c 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% CI, -0,7, 0,3). Videti odeljak 4.2.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Nakon oralne upotrebe sitagliptina u dozi od 100 mg kod zdravih ispitanika lek se brzo resorbovao i postigao maksimalne koncentracije u plazmi (medijana T_{max}) u vremenu od 1 do 4 sata nakon doziranja. Srednja vrednost površine ispod krive koncentracije u plazmi (AUC) sitagliptina iznosila je 8,52 mikroM•sat, a C_{max} 950 nanoM. Apsolutna bioraspoloživost sitagliptina iznosi približno 87%. Pošto istovremeno uzimanje visoko kaloričnog masnog obroka sa sitagliptinom nema uticaj na farmakokinetiku leka, lek Maysiglu može da se uzima uz obrok, ili nezavisno od njega.
Površina ispod krive sitagliptina u plazmi (AUC) povećala se na dozno-zavisan način. Dozno-zavisno povećanje nije utvrđeno za vrednosti C_{max} i C_{24sata} (povećanje C_{max} bilo je veće od dozno-zavisnog, a C_{24sata} se povećala manje od dozno-zavisnog).

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

Biotransformacija
Sitagliptin se primarno eliminiše u nepromenjenom obliku u urinu, a manji deo se metaboliše. Približno 79% unete doze sitagliptina se izluči u nepromenjenom obliku u urinu.

Nakon oralne upotrebe radioaktivno obeleženog [^{14}C] sitagliptina, oko 16% radioaktivnosti se izluči u obliku metabolita sitagliptina. Utvrđeno je postojanje šest metabolita u tragovima i ne očekuje se da bi oni mogli da daju doprinos inhibitornom dejstvu sitagliptina na DPP-4 u plazmi. *In vitro* studije pokazuju da je CYP3A4 enzim u najvećoj meri odgovoran za ograničeni metabolizam sitagliptina, uz doprinos CYP2C8.

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

Eliminacija
Nakon oralne upotrebe radioaktivno obeleženog [^{14}C] sitagliptina kod zdravih ispitanika, oko 100% unete radioaktivnosti se izluči, putem fecesa (13%) i urina (87%) tokom nedelju dana nakon doziranja. Prividno terminalno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) nakon primene oralne doze sitagliptina od 100 mg bilo je približno 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 se primarno odvija izlučivanjem putem bubrega i uključuje aktivnu tubularnu sekreciju. Sitagliptin je supstrat humanog transportera organskih anjona-3 (engl. *human organic anion transporter-3*, hOAT-3) koji može biti uključen u eliminaciju sitagliptina putem bubrega. Klinički značaj hOAT-3 za transport sitagliptina nije utvrđen.
Sitagliptin je takođe supstrat p-glikoproteina koji takođe može da bude uključen u posredovanje eliminacije sitagliptina putem bubrega. Međutim, ciklosporin, inhibitor p-glikoproteina, nije smanjio bubrežni klirens sitagliptina. Sitagliptin nije supstrat transportera OCT2, OAT1 ili PEPT1/2. Sitagliptin nije *in vitro* inhibirao OAT3 (IC50=160 mikroM) ili transport posredovan preko p-glikoproteina (do 250 mikroM), pri terapijski značajnim koncentracijama u plazmi. U jednoj kliničkoj studiji, sitagliptin je ispoljio mali uticaj na koncentracije digoksina u plazmi, što ukazuje na to da sitagliptin može da bude slab inhibitor p-glikoproteina.

<u>Karakteristike leka kod posebnih grupa pacijenata</u>
Farmakokinetika sitagliptina je bila uglavnom slična kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa dijabetesom tip 2.

Oštećenje funkcije bubrega
Sprovedena je otvorena studija u kojoj je primenjivana pojedinačna doza, a za procenu farmakokinetike smanjene doze sitagliptina (50 mg) kod pacijenata sa različitim stepenima hroničnog oštećenja funkcije bubrega u poređenju sa zdravim ispitanicima u kontrolnoj grupi. U studiju su bili uključeni pacijenti sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, kao i pacijenti u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (ESRD) na hemodijalizi. Pored toga, pomoću populacijskih farmakokinetičkih analiza procenjeni su uticaji oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku sitagliptina kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući terminalnu fazu bubrežne bolesti).

U poređenju sa zdravim ispitanicima u kontrolnoj grupi, kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (GFR od ≥ 60 do < 90 ml/min) i pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 45 do < 60 ml/min) površina ispod krive sitagliptina u plazmi (AUC) je bila povećana 1,2 puta odnosno 1,6 puta. Budući da ova povećanja nisu klinički značajna, kod ovih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega(GFR ≥ 30 do < 45 ml/min) površina ispod krive sitagliptina u plazmi (AUC) je bila otprilike dvostruko povećana, a kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min) uključujući i pacijenate u terminalnoj fazi bolesti bubrega koji su na hemodijalizi, to povećanje je bilo četvorostruko. Sitagliptin se umereno uklanjao iz organizma hemodijalizom (13,5% tokom sesije hemodijalize u trajanju od 3 do 4 sata, a koja je započeta 4 sata nakon doziranja leka). 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
Nije potrebno prilagođavanje doze leka Maysiglu kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor ≤ 9). Ne postoji kliničko iskustvo kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor > 9). Međutim, budući da se sitagliptin primarno eliminiše preko bubrega, ne očekuje se da bi teško oštećenje funkcije jetre moglo da utiče na farmakokinetiku sitagliptina.

Stariji pacijenti
Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu godina starosti pacijenta. Prema podacima iz analize populacionih studija farmakokinetike Faze I i Faze II, godine starost nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku sitagliptina. Stariji pacijenti (65 do 80 godina starosti) su imali za oko 19% veće koncentracije sitagliptina u plazmi u poređenju sa mlađim pacijentima.

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetika sitagliptina (pojedinačne doza 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 AUC 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 zasnovan 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 karakteristike pacijenta
Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu pola, rase ili indeksa telesne mase pacijenta. Prema podacima iz objedinjene analize farmakokinetičkih podataka iz Faze I i analize podataka iz populacionih studija farmakokinetike Faze I i Faze II, ove karakteristike nemaju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku sitagliptina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Kod glodara su uočena toksična dejstva na bubrege i jetru pri vrednostima sistemske izloženosti koje su bile 58 puta veće od nivoa izloženosti kod ljudi, međutim, nivo izloženosti bez toksičnog dejstva

uočen je pri koncentracijama koje su bile 19 puta veće od nivoa izloženosti kod ljudi. Pri vrednostima sistemske izloženosti koje su bile 67 puta veće od nivoa kliničke izloženosti, kod pacova su uočene abnormalnosti sekutića. U ovoj 14-nedeljnoj studiji na pacovima, nivo izloženosti bez toksičnog dejstva bio je pri vrednostima koje su bile 58 puta veće od nivoa kliničke izloženosti. Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude. Kod pasa, pri izloženosti koja je bila oko 23 puta veća od nivoa kliničke izloženosti, uočeni su prolazni fizički znaci povezani sa primenjenom terapijom, a neki od ovih znakova su ukazivali na neurotoksičnost, poput disanja otvorenih usta, salivacije, povraćanja sadržaja u vidu bele pene, ataksije, drhtanja, smanjene aktivnosti i/ili pogrbljenog držanja tela. Pored toga, histološkim pregledom je uočena veoma mala do mala degeneracija skeletnih mišića pri dozama koje su proizvele sistemsku izloženost oko 23 puta veću od izloženosti kod ljudi. Nivo izloženosti bez toksičnog efekta bio je izloženost koja je bila 6 puta veća od kliničke izloženosti.

U pretkliničkim studijama nije uočeno genotoksično dejstvo sitagliptina. Kod miševa, sitagliptin nije ispoljio karcinogeni efekat. Kod pacova je uočena povećana učestalost adenoma i karcinoma jetre pri sistemskoj izloženosti koja je bila 58 puta veća od izloženosti kod ljudi. Budući da je dokazano da je, kod pacova, hepatotoksičnost u korelaciji sa indukcijom neoplazije jetre, ova povećana učestalost tumora jetre kod pacova je verovatno posledica hronične hepatotoksičnosti usled primene ove velike doze. Zbog velike bezbednosne granice (19 puta veća pri ovom nivou izloženosti bez toksičnog efekta) smatra se da ove neoplastične promene nisu relevantne za primenu leka kod ljudi.

Kada je sitagliptin primenjivan kod mužjaka i ženki pacova, pre i tokom parenja, nisu uočene neželjene reakcije na plodnost.

Sitagliptin nije ispoljio neželjene reakcije u studiji koja je sprovedena na pacovima za procenu prenatalnog i postnatalnog razvoja.

Studije reproduktivne toksičnosti su pokazale blago, sa terapijom povezano, povećanje učestalosti malformacije rebara kod fetusa (odsustvo rebara, hipoplastična rebra i talasasta rebra) pacova pri sistemskoj izloženosti koja je bila više od 29 puta veća od izloženosti kod ljudi. Kod kunića, pri sistemskoj izloženosti koja je bila više od 29 puta veća od izloženosti kod ljudi, uočena je toksičnost po majku. Zbog velike bezbednosne granice, smatra se da ovi nalazi ne ukazuju na relevantni rizik za reprodukciju kod ljudi. Sitagliptin se izlučuje u značajnim količinama u mleku ženki pacova (odnos između količine leka u mleku i količine u plazmi je 4:1).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro film tablete:
Celuloza, mikrokristalna;
Kalcijum-hidrogen fosfat;
Kroskarmeloza-natrijum;
Natrijum-stearilfumarat;
Magnezijum-stearat.

Film obloga tablete:
Opadry 85F280010 HP white, sastava:
Polivinilalkohol;
Makrogol 3350;
Titan-dioksid (E171);
Talk;
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je OPA/Alu/PVC-Alu blister sa 14 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 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

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Maysiglu, 25 mg, film tablete: 004816729 2025
Maysiglu, 50 mg, film tablete: 004816986 2025
Maysiglu, 100 mg, film tablete: 004817156 2025

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

Datum prve dozvole: 01.03.2021.
Datum poslednje obnove dozvole: 26.08.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2026.