

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Dolista<sup>®</sup>, 25 mg, film tablete  
Dolista<sup>®</sup>, 50 mg, film tablete  
Dolista<sup>®</sup>, 100 mg, film tablete

INN: sitagliptin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Dolista, 25 mg, film tablete*

Jedna film tableta sadrži sitagliptin-hidrochlorid, monohidrat, što odgovara 25 mg sitagliptina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta jačine 25 mg sadrži 1,20 mg laktoze, monohidrata.

*Dolista, 50 mg, film tablete*

Jedna film tableta sadrži sitagliptin-hidrochlorid, monohidrat, što odgovara 50 mg sitagliptina.

*Dolista, 100 mg, film tablete*

Jedna film tableta sadrži sitagliptin-hidrochlorid, monohidrat, što odgovara 100 mg sitagliptina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

*Dolista, 25 mg, film tablete*

Okrugle, bikonveksne, film tablete ružičaste boje, sa utisnutom oznakom "LC" sa jedne strane i bez oznake na drugoj strani, prečnika približno 6 mm.

*Dolista, 50 mg, film tablete*

Okrugle, bikonveksne, film tablete narandžaste boje, sa utisnutom oznakom "C" sa jedne strane i bez oznake na drugoj strani, prečnika približno 8 mm.

*Dolista, 100 mg, film tablete*

Okrugle, bikonveksne, film tablete bež boje, sa utisnutom oznakom "L" sa jedne strane i bez oznake na drugoj strani, prečnika približno 9,8 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Dolista 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 režima ishrane i fizičkih 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 režima ishrane i fizičkih aktivnosti u kombinaciji sa metforminom.
- derivatima sulfoniluree, kada adekvatna kontrola glikemije ne može da se postigne primenom samo režima ishrane i fizičkih aktivnosti i maksimalne podnošljive doze derivata sulfoniluree, i kada je primena metformina neodgovarajuća zbog kontraindikacija ili nepodnošenja leka.
- agonistima gama receptora aktiviranih peroksiznim proliferatorom (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*, PPARgama) (na primer: tiazolidindion), kada je primena PPAR $\gamma$  agonista odgovarajuća i kada adekvatna kontrola glikemije ne može da se postigne primenom samo režima ishrane i fizičkih aktivnosti u kombinaciji sa PPARgama agonistom.

kao trostruka oralna terapija u kombinaciji sa:

- derivatima sulfoniluree i metforminom, kada adekvatna kontrola glikemije ne može da se postigne primenom samo režima ishrane i fizičkih 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 režima ishrane i fizičkih aktivnosti u kombinaciji sa dvostrukom terapijom ovim lekovima.

Lek Dolista je takođe indikovano kao dodatna terapija insulinu (sa ili bez terapije metforminom) kada adekvatna kontrola glikemije ne može da se postigne primenom samo režima ishrane i fizičkih aktivnosti u kombinaciji sa stabilnom dozom insulina.

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

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

Kada se lek Dolista koristi 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 Dolista, treba da je uzme čim se seti. U jednom istom danu ne sme da se uzima dvostruka doza leka.

### Posebne populacije pacijenata

#### *Pacijenti sa oštećenjem 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 blagim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije [GFR]  $\geq 60$  do  $< 90$  mL/min) nije potrebno prilagođavati dozu.

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 Dolista je 50 mg, jednom dnevno.

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR  $\geq 15$  do  $< 30$  mL/min), ili kod pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (GFR  $< 15$  mL/min) uključujući pacijente koji su na hemodijalizi ili na

peritonealnoj dijalizi, doza leka Dolista je 25 mg jednom dnevno. Terapija može da se uzima bez obzira na vremenski raspored dijalize.

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

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu leka. Lek Dolista 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.

#### *Upotreba kod starijih pacijenata*

Nije potrebno prilagođavati dozu leka na osnovu godina starosti pacijenta.

#### *Upotreba kod pedijatrijskih pacijenata*

Sitagliptin ne treba primenjivati kod dece i adolescenata uzrasta od 10 do 17 godina zbog nedovoljne efikasnosti. Trenutno dostupni podaci su navedeni u odeljcima 4.8, 5.1. i 5.2. Primena sitagliptina nije ispitivana kod pedijatrijskih pacijenata mladih od 10 godina.

#### Način primene

Lek Dolista može da se uzima uz obrok, ili nezavisno do njega.

### **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**

#### Opšta upozorenja

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

#### Akutni pankreatitis

Upotreba DDP-4 inhibitora se dovodi u vezu sa rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Pacijente treba upoznati sa karakterističnim simptomom akutnog pankreatitisa, a to je perzistentan i intenzivan abdominalni bol. 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 Dolista, kao i primenu svih drugih lekova za koje se sumnja da bi mogli izazvati pankreatitis; ukoliko se akutni pankreatitis dijagnostikuje, terapiju lekom Dolista ne treba ponovo započinjati. Posebnu pažnju je potrebno obratiti na pacijente koji imaju pankreatitis u anamnezi.

#### Hipoglikemija pri kombinovanoj terapiji sa drugim antihiperглиkemijskim lekovima

U kliničkim ispitivanjima u kojima je sitagliptin primenjivan kao monoterapija i u kombinovanoj terapiji sa lekovima za koje se zna da ne dovode do pojave hipoglikemije (na primer: metformin i/ili PPAR $\gamma$  agonist), učestalosti 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 derivatom 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).

Kada se razmatra primena 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 uzimali sitagliptin. Ove reakcije uključuju anafilaksu, angioedem i ekfolijativne 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 Dolista, uraditi procenu drugih mogućih uzroka za pojavu date reakcije, i uvesti terapiju drugim lekovima 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 terapiju lekom Dolista.

#### Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Dolista, 25 mg, film tablete sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne treba da koriste ovaj lek.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Uticaji drugih lekova na sitagliptin

Klinički podaci navedeni u nastavku ukazuju na to da postoji mali rizik za pojavu klinički značajnih interakcija sa drugim istovremeno primenjenim lekovima.

*In vitro* studije ukazuju na to da je CYP3A4 enzim 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 (kao što su to, 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 ispitivani 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 uticaja 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 (vrednost PIK) 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.

## Uticao sitagliptina na druge lekove

*Digoksin:* Sitagliptin je ispoljio mali uticao na koncentracije digoksina u plazmi. Nakon primene digoksina u dozi od 0,25 mg istovremeno sa sitagliptinom u dozi od 100 mg dnevno tokom 10 dana, površina ispod krive (vrednost PIK) se povećala 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 primenjuju 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 je i *in vivo* dokaz da postoji veoma mala sklonost za izazivanje interakcija sa supstratima CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i transporterima organskih katjona (OCT). Sitagliptin može da bude slab inhibitor p-glikoproteina *in vivo*.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni sitagliptina kod trudnica. Ispitivanja sprovedena na životinjama su pokazala postojanje reproduktivne toksičnosti pri primeni velikih doza (videti odeljak 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Usled nedostatka podataka o primeni kod ljudi, lek Dolista ne treba koristiti tokom trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato da li se sitagliptin izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Ispitivanja sprovedena na životinjama su pokazala da se sitagliptin izlučuje u mleku ženki. Lek Dolista ne treba koristiti tokom perioda dojenja.

### Plodnost

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

## **4.7. Uticao leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Dolista nema ili ima zanemarljiv uticao na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, treba uzeti u obzir da su prijavljeni slučajevi vrtoglavice i pospanosti. Pored toga, pacijente treba upozoriti da postoji rizik za pojavu hipoglikemije kada se lek Dolista uzima istovremeno sa derivatima sulfoniluree ili insulinom.

## **4.8. Neželjena dejstva**

### Sažetak bezbednosnog profila

Prijavljene su ozbiljne neželjene reakcije, uključujući pankreatitis i reakcije preosetljivosti. Prijavljene su slučajevi hipoglikemije kada se sitagliptin koristio u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree (4,7% - 13,8%) i insulinom (9,6%) (videti odeljak 4.4).

### Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva su navedena u nastavku (Tabela 1), prema klasama sistema organa i učestalosti. Učestalosti neželjenih dejstava su definisane na sledeći način: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i veoma retka ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

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

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

\* neželjene reakcije koje su zabeležene nakon stavljanja leka u promet

† videti deo 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 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 derivata sulfoniluree i metformina), influencu (učestalost česta sa insulinom (sa ili bez metformina)), mučninu i povraćanje (učestalost česta sa metforminom), flatulenciju (učestalost česta sa metforminom ili pioglitazonom), konstipaciju (učestalost česta sa kombinacijom derivata sulfoniluree i metformina), periferni edem (učestalost česta sa pioglitazonom ili kombinacijom pioglitazona i metformina), somnolenciju i dijareju (učestalost povremena sa metforminom) i suva usta (učestalost povremena sa insulinom (sa ili bez metformina)).

#### Pedijatrijska populacija

Tokom kliničkih ispitivanja sprovedenih kod dece sa dijabetes melitusom tip 2 uzrasta od 10 do 17 godina, u kojima je primenjivan sitagliptin, profil neželjenih dejstava je bio sličan kao kod odraslih osoba.

#### *TECOS kardiovaskularna studija bezbednosti*

Studija procene kardiovaskularnih ishoda kod primene sitagliptina (engl. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) uključivala je 7332 pacijenta lečenih sitagliptinom u dozi od 100 mg dnevno (ili 50 mg dnevno ako je početna procenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) bila  $\geq 30$  i  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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<sub>1c</sub> i faktora kardiovaskularnih (KV) faktora rizika. Ukupna incidenca ozbiljnih neželjenih efekata 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; kod pacijenata koji nisu primali insulin i/ili derivate sulfoniluree na početku ispitivanja incidenca teške hipoglikemije 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sprovedenim kod na zdravih dobrovoljaca, 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, koje 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 pomoćne terapije, ukoliko je potrebno.

Sitagliptin se, u manjoj meri, 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 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 u dijabetesu (Antidijabetici); Inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4).

**ATC šifra:** A10BH01

#### Mehanizam dejstva

Lek Dolista pripada grupi oralnih antihiperглиkemijskih 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 uobičajena ili povećana, 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 nije uočeno da dolazi do stimulacije lučenja insulina i supresije sekrecije glukagona. I GLP-1, i GIP povećavaju stimulaciju lučenja insulina kada se koncentracije glukoze povećaju iznad normalnih vrednosti. Pored toga, GLP-1 ne remeti normalan odgovor glukagona na hipoglikemiju. DPP-4 enzim ograničava aktivnost GLP-1 i GIP pošto ovaj enzim brzo hidrolize 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 koncentraciju 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<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) 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 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 sprovedenoj kod zdravih dobrovoljaca, sitagliptin, kada je primenjivan kao monoterapija, je doveo do povećanja koncentracija aktivnog GLP-1, dok je monoterapija metforminom 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 HbA<sub>1c</sub>, koncentracije glukoze natašte (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 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 primali sitagliptin 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 placebo. 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 lečeni sitagliptinom 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 lečeni sitagliptinom 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 (u dozi od 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<sub>1c</sub> u placebo-kontrolisanim studijama monoterapije i kombinovane terapije\***

Studija	Srednja vrednost HbA <sub>1c</sub> (%) na početku studije	Srednja vrednost promene HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup> u odnosu na vrednost na početku studije	Placebom korigovana srednja vrednost promene HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup> (95% CI)
<b>Ispitivanja monoterapije</b>			
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno <sup>§</sup> (N=193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,4)
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno <sup>°</sup> (N=229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0; -0,6)
<b>Ispitivanja kombinovane terapije</b>			
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno kao dodatak postojećoj terapiji metforminom <sup>°</sup> (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,5)
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno kao dodatak postojećoj terapiji pioglitazonom <sup>°</sup> (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,5)
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno kao dodatak postojećoj terapiji glimepiridom <sup>°</sup> (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,3)
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno kao dodatak postojećoj terapiji glimepiridom i metforminom <sup>°</sup> (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1; -0,7)
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno kao dodatak postojećoj terapiji pioglitazonom i metforminom <sup>#</sup> (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0; -0,5)
Inicijalna terapija (dva puta dnevno) <sup>°</sup> : sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8; -1,3)
Inicijalna terapija (dva puta dnevno) <sup>°</sup> : sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3; -1,8)
Sitagliptin 100 mg jednom dnevno kao dodatak postojećoj	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>¶¶</sup> (-0,7; -0,4)

terapiji insulinom (+/- metformin) <sup>o</sup> (N=305)			
---	--	--	--

\* Analiza podataka svih lečenih ispitanika („intention-to-treat“ analiza)

† Srednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena statusu prethodne antihyperglikemijske terapije i vrednostima na početku ispitivanja.

\* p<0,001 u odnosu na placebo ili u odnosu na placebo + kombinovana terapija.

§ HbA1c (%) nakon 18 nedelja terapije.

<sup>o</sup> HbA1c (%) nakon 24 nedelja terapije.

# HbA1c (%) 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 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 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 antihyperglikemijsku terapiju (koji su bili bez terapije najmanje 4 meseca). Srednja doza metformina bila je približno 1900 mg na dan. Smanjenje vrednosti HbA1c, 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 je vršeno poređenje efikasnosti i bezbednosti 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 HbA1c. 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 HbA1c 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 koncentracije 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 HbA1c 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 HbA1c 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 bubrežne bolesti koji su bili na dijalizi. Nakon 54 nedelje terapije, prosečno smanjenje vrednosti HbA1c 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 HbA1c (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 14 671 pacijenta, koji pripadaju populaciji pacijenata predviđenoj za lečenje, sa vrednostima HbA1c od  $\geq 6,5$  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  $\geq 30$  i < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili placebo (7339) kao dodatak standardnoj terapiji u cilju postizanja regionalnih standardnih vrednosti HbA1c i faktora KV rizika. U studiju nije bilo dozvoljeno uključiti pacijente kojima je eGFR bio < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ispitivana populacija uključivala je 2004 pacijenta starosti od  $\geq 75$  godina i 3324 pacijenta sa oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Tokom studije, ukupna procenjena srednja vrednost (SD) razlike vrednosti HbA1c 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		<i>Hazard Ratio</i> (95% CI)	p- vrednost †
	N (%)	Stopa inciden ce na 100 pacijent - godina*	N (%)	Stopa incidenc e na 100 pacijent - godina*		
<b>Analiza u populaciji pacijenata predviđenoj za lečenje</b>						
<b>Broj pacijenata</b>	7332		7339			
<b>Primarni objedinjeni parametar praćenja</b> (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
<b>Sekundarni objedinjeni parametar praćenja</b> (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
<b>Sekundarni ishod</b>						
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  $100 \times$  (ukupan broj pacijenata koji imaju  $\geq 1$  događaja tokom ukupne izloženosti po ukupnom broju pacijent-godina praćenja).

† Zasnivano na *Cox*-ovom modelu stratificiranom prema regijama. Za objedinjene parametre praćenja, p-vrednosti odgovaraju ispitivanju inferiornosti 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 insuficijenciju u anamnezi na početku ispitivanja.

### Pedijatrijska populacija

Dvostruko-slepa studija u trajanju od 54 nedelje je sprovedena u cilju evaluacije efikasnosti i bezbednosti primene sitagliptina u dozi od 100 mg jednom dnevno kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 10 do 17 godina) sa dijabetesom tip 2 koji nisu bili na anti-hiperglikemijskoj terapiji u trajanju od najmanje 12 nedelja (sa HbA1c 7% do 10%). Pacijenti su randomizovani u grupu koja uzima sitagliptin u dozi od 100 mg jednom dnevno ili placebo grupu, tokom 20 nedelja.

Prosečna vrednost HbA1c je bila 7,5%. Terapija sitagliptinom dozi od 100 mg nije dovela do značajnog poboljšanja HbA1c posle 20 nedelja. Smanjenje HbA1c kod pacijenata lečenih sitagliptinom (N=95) je bilo 0,0% u odnosu na 0,2% kod pacijenata koji su primali placebo (N=95), sa razlikom od -0,2% (95% CI: -0,7, 0,3). Videti odeljak 4.2.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Nakon oralne primene sitagliptina u dozi od 100 mg kod zdravih dobrovoljaca lek se brzo resorbovao i postigao maksimalne koncentracije u plazmi (srednje  $T_{max}$ ) u vremenu od 1 do 4 sata nakon doziranja. Srednja vrednost površine ispod krive (PIK) sitagliptina iznosila je 8,52 mikroM•h, a  $C_{max}$  950 nanoM. Apsolutna bioraspodivnost sitagliptina iznosi približno 87%. Pošto istovremeno uzimanje visoko kaloričnog masnog obroka sa sitagliptinom nema uticaj na farmakokinetiku leka, lek Dolista može da se uzima uz obrok ili nezavisno od njega.

Površina ispod krive sitagliptina u plazmi (PIK) povećala se na dozno-zavisnan 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 približno 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 primene 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 efektu 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 primene radioaktivno obeleženog [ $^{14}C$ ] 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 se primarno odvija putem bubrežne ekskrecije 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* inhibisao OAT3 (IC<sub>50</sub>=160 mikroM) ili transport posredovan preko p-glikoproteina (do 250 mikroM), pri terapijski relevantnim 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.

### Karakteristike leka kod posebnih grupa pacijenata

Farmakokinetika sitagliptina je bila uglavnom slična kod zdravih dobrovoljaca 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 bolesti bubrega).

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

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR  $\geq 30$  do  $< 45$  mL/min) površina ispod krive sitagliptina u plazmi (PIK) je bila otprilike dvostruko povećana, a kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR  $< 30$  mL/min) uključujući i pacijente u terminalnoj fazi bubrežne bolesti koji su na hemodijalizi, to povećanje je bilo četverostruko. 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 Dolista kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor  $\leq 9$ ). 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 starosti nemaju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku sitagliptina. Stariji pacijenti (starosti 65 do 80 godina) su imali za oko 19% veće koncentracije sitagliptina u plazmi u poređenju sa mlađim pacijentima.

#### *Pedijatrijski pacijenti*

Farmakokinetika sitagliptina (pri primeni pojedinačnih doza od 50 mg, 100 mg ili 200 mg) je ispitivana kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 10 do 17 godina) sa dijabetesom tip 2. U ovoj populaciji, dozno prilagođena vrednost PIK-a sitagliptina u plazmi je bila približno 18% manja u poređenju sa odraslim pacijentima sa dijabetesom tip 2 za dozu od 100 mg. Ovo se ne smatra klinički značajnom razlikom u poređenju sa odraslim pacijentima na osnovu ravnog odnosa PK/PD između doza od 50 mg i 100 mg. Nisu sprovedene studije sa sitagliptinom kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta  $< 10$  godina.

#### *Ostale karakteristike pacijenata*

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu pola, rase ili indeksa telesne mase pacijenta. Prema podacima iz kompozitne 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 uočeni toksični uticaji na bubrege i jetru pri vrednostima sistemske izloženosti koje su bile 58 puta veće od vrednosti izloženosti kod ljudi, međutim, vrednost izloženosti bez efekta uočen je pri koncentracijama koje su bile 19 puta veće od vrednosti izloženosti kod ljudi. Pri vrednostima sistemske izloženosti koje su bile 67 puta veće od vrednosti kliničke izloženosti, kod glodara su uočene abnormalnosti sekutića. U ovoj 14-nedeljnoj studiji sprovedenoj na pacovima, nivo izloženosti bez efekta bio je pri vrednostima sistemske izloženosti koje su bile 58 puta veće od vrednosti kliničke izloženosti. Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude. Kod pasa, pri izloženosti koja je bila oko 23 puta veća od vrednosti 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 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 sistemska izloženost oko 23 puta veću od izloženosti kod ljudi. Izloženost bez toksičnog efekta bila 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 sistemska 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 sekundarna posledica hronične hepatotoksičnosti usled primene ove velike doze. Zbog velike bezbednosne margine (19 puta veća od ove vrednosti izloženosti bez 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 mali, sa terapijom povezani, porast učestalosti malformacije rebara kod fetusa (odsustvo rebara, hipoplastična rebra i talasasta rebra) pacova pri sistemska izloženosti koja je bila više od 29 puta veća od izloženosti kod ljudi. Kod kunića, pri sistemska izloženosti koja je bila više od 29 puta veća od izloženosti kod ljudi, uočena je toksičnost po majku. Zbog velike bezbednosne margine, smatra se da ovi nalazi ne ukazuju na značajan 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

#### ***Dolista, 25 mg, film tablete***

##### ***Jezgro tablete***

Kalcijum-hidrogenfosfat  
Celuloza, mikrokristalna  
Kroskarmeloza-natrijum  
Natrijum-stearilfumarat  
Magnezijum-stearat

##### ***Film (obloga) tablete***

Laktoza, monohidrat  
Hipromeloza  
Titan-dioksid (E 171)  
Triacetin



Gvožđe-oksidi, crveni (E 172)

**Dolista, 50 mg, film tablete**

***Jezgro tablete***

Kalcijum-hidrogenfosfat  
Celuloza, mikrokristalna  
Kroskarmeloza-natrijum  
Natrijum-stearilfumarat  
Magnezijum-stearat

***Film (obloga) tablete***

Polivinilalkohol  
Titan-dioksid (E 171)  
Makrogol/Polietilen glikol  
Talk  
Gvožđe-oksidi, žuti (E 172)  
Gvožđe oksidi, crveni (E 172)

**Dolista, 100 mg, film tablete**

***Jezgro tablete***

Kalcijum-hidrogenfosfat  
Celuloza, mikrokristalna  
Kroskarmeloza-natrijum  
Natrijum-stearilfumarat  
Magnezijum-stearat

***Film (obloga) tablete***

Polivinilalkohol  
Titan-dioksid (E 171)  
Makrogol/Polietilen glikol  
Talk  
Gvožđe-oksidi, žuti (E 172)  
Gvožđe oksidi, crveni (E 172)

**6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

**6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

**6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

**6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Al blister (neprovidni) koji sadrži 10 film tableta.  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 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**

HEMOFARM AD VRŠAC  
Beogradski put bb, Vršac

## **8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Dolista, 25 mg, film tablete: 515-01-01152-20-001*

*Dolista, 50 mg, film tablete: 515-01-01153-20-001*

*Dolista, 100 mg, film tablete: 515-01-01154-20-001*

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

Datum prve dozvole: 04.10.2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktoabar, 2022.