

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Janumet<sup>®</sup>, 850 mg / 50 mg, film tablete

INN: metformin / sitagliptin

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna tableta sadrži 850 mg metformin-hidrohlorida i 50 mg sitagliptin-fosfat, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

Ružičasta film tableta u obliku kapsule sa oznakom "515" utisnutom sa jedne strane.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Za odrasle pacijente sa dijabetes melitusom tip 2:

Lek Janumet je indikovao kao dopuna dijeti i fizičkoj aktivnosti u cilju poboljšanja kontrole glikemije kod pacijenata kod kojih ona nije adekvatno kontrolisana pri maksimalnoj podnošljivoj dozi samo metformina, ili kod onih koji se već leče kombinacijom sitagliptina i metformina.

Lek Janumet je indikovao u kombinaciji sa sulfonilureom (tj. kao deo trostruke kombinovane terapije), kao dopuna dijeti i fizičkoj aktivnosti kod pacijenata koji nisu adekvatno kontrolisani pri maksimalno podnošljivoj dozi metformina i sulfoniluree.

Lek Janumet je indikovao i kao deo trostruke kombinovane terapije sa agonistima peroksizom proliferator-aktiviranih  $\gamma$  receptora (PPAR $\gamma$ ) (na primer: tiazolidindion) kao dodatak dijeti i vežbanju kod pacijenata koji nisu adekvatno kontrolisani pri maksimalnoj podnošljivoj dozi metformina i PPAR $\gamma$  agoniste.

Lek Janumet je, takođe, indikovao kao dodatak insulinu (tj. kao deo trostruke kombinovane terapije), a kao dopuna dijeti i fizičkoj aktivnosti u cilju poboljšanja kontrole glikemije kod pacijenata kod kojih stabilna doza samo insulina i metformina ne dovodi do adekvatne kontrole glikemije.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Doziranje

Dozu antihyperglikemijske terapije lekom Janumet treba individualno prilagoditi svakom pacijentu na osnovu trenutnog režima, efikasnosti i podnošljivosti, ne prelazeći pritom maksimalnu preporučenu dnevnu dozu od 100 mg sitagliptina.

### ***Odrasli sa normalnom funkcijom bubrega (GFR $\geq$ 90 mL/min)***

#### Za pacijente sa neadekvatno kontrolisanom glikemijom pri maksimalnoj podnošljivoj dozi metformina u monoterapiji

Kod pacijenata koji nisu adekvatno kontrolisani samo metforminom, uobičajena početna doza treba da obezbedi sitagliptin u dozi od 50 mg dva puta dnevno (ukupna dnevna doza 100 mg) plus doza metformina koja se već uzima.

#### Za pacijente koji prelaze sa istovremene primene sitagliptina i metformina

Kod pacijenata koji prelaze sa istovremene primene sitagliptina i metformina, lek Janumet treba započeti dozama sitagliptina i metformina koje se već uzimaju.

#### Za pacijente sa neadekvatno kontrolisanom glikemijom pri kombinovanoj terapiji maksimalnom podnošljivom dozom metformina i sulfoniluree

Dozom leka treba obezbediti sitagliptin u dozi od 50 mg dva puta dnevno (ukupna dnevna doza 100 mg) i dozu metformina koja je slična dozi koja se već uzima. Kada se Janumet koristi u kombinaciji sa sulfonilureom, može biti potrebna niža doza sulfoniluree kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (videti odeljak 4.4).

#### Za pacijente sa neadekvatno kontrolisanom glikemijom pri kombinovanoj terapiji maksimalnom podnošljivom dozom metformina i PPAR $\gamma$ agoniste

Dozom leka treba obezbediti sitagliptin u dozi od 50 mg dva puta dnevno (ukupna dnevna doza 100 mg) i dozu metformina koja je slična dozi koja se već uzima.

#### Za pacijente sa neadekvatno kontrolisanom glikemijom pri kombinovanoj terapiji insulinom i sa maksimalnom podnošljivom dozom metformina

Dozom leka treba obezbediti sitagliptin u dozi od 50 mg dva puta dnevno (ukupna dnevna doza 100 mg) i dozu metformina koja je slična dozi koja se već uzima. Pri upotrebi leka Janumet u kombinaciji sa insulinom, može biti potrebna niža doza insulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (videti odeljak 4.4).

Za različite doze metformina, lek Janumet dostupan je u jačinama od 50 mg sitagliptina i 850 mg metformin-hidrohlorida ili 1000 mg metformin-hidrohlorida.

Svi pacijenti treba da nastave da se pridržavaju preporučene dijeta uz adekvatnu raspodelu unosa ugljenih hidrata u toku dana.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije [GFR]  $\geq$  60 mL/min). Treba proceniti GFR pre početka terapije lekovima koji sadrže metformin i najmanje jednom godišnje nakon toga. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od dalje progresije oštećenja funkcije bubrega i kod starijih osoba, funkciju bubrega treba procenjivati češće, na primer svakih 3-6 meseci.

Poželjno je da se maksimalna dnevna doza metformina podeli na 2-3 dnevne doze. Pre razmatranja uvođenja metformina kod pacijenata sa GFR  $<$  60 mL/min, treba proveriti faktore koji mogu povećati rizik od laktoacidoze (videti odeljak 4.4).

Ukoliko nije dostupna odgovarajuća jačina leka Janumet, potrebno je koristiti pojedinačne komponente zasebno umesto fiksne kombinacije.

<b><u>GFR mL/min</u></b>	<b><u>Metformin</u></b>	<b><u>Sitagliptin</u></b>
60-89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Može se razmatrati smanjenje doze u odnosu na smanjenje funkcije bubrega.	Maksimalna dnevna doza je 100 mg
45-59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Najviša početna doza je polovina maksimalne doze.	Maksimalna dnevna doza je 100 mg
30-44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Najviša početna doza je polovina maksimalne doze.	Maksimalna dnevna doza je 50 mg
<30	Metformin je kontraindikovano.	Maksimalna dnevna doza je 25 mg

#### Oštećenje funkcije jetre

Lek Janumet ne sme se koristiti kod pacijenata sa oštećenjem jetre (videti odeljak 5.2).

#### Starije osobe

S obzirom na to da se metformin i sitagliptin izlučuju preko bubrega, primena leka Janumet kod starijih osoba mora biti sa oprezom. Neophodno je praćenje funkcije bubrega kao pomoć u prevenciji laktoacidoze povezane sa metforminom, naročito kod starijih osoba (videti odeljke 4.3 i 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Janumet nije ustanovljena kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Nema raspoloživih podataka.

#### Način primene

Lek Janumet treba uzimati dva puta dnevno u toku obroka kako bi se smanjile gastrointestinalne neželjene reakcije povezane sa metforminom.

### 4.3. Kontraindikacije

Lek Janumet je kontraindikovano kod pacijenata sa:

- preosetljivošću na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 (videti odeljke 4.4 i 4.8);
- bilo kojim tipom akutne metaboličke acidoze (kao što je laktoacidoza, dijabetesna ketoacidoza);
- dijabetesnom prekomom;
- teškom bubrežnom insuficijencijom (GFR < 30 mL/min) (videti odeljak 4.4);
- akutnim stanjima koja mogu izmeniti funkciju bubrega kao što su:
  - dehidracija,
  - teška infekcija,
  - šok,
  - intravaskularna primena kontrastnih sredstava na bazi joda (videti odeljak 4.4);
- akutnim ili hroničnim oboljenjem koji može izazvati hipoksiju tkiva kao što je:
  - insuficijencija srca ili pluća,
  - skoriji infarkt miokarda,
  - šok;
- oštećenjem funkcije jetre;
- akutnim trovanjem alkoholom, alkoholizmom;
- koji doje

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

##### Generalno

Lek Janumet se ne sme uzimati kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 i ne sme se koristiti za lečenje dijabetesne ketoacidoze.

##### Akutni pankreatitis

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

##### Laktoacidoza

Laktoacidoza, retka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, se najčešće javlja kod akutnog pogoršanja renalne funkcije ili kardiorespiratorne bolesti ili sepse. Akumulacija metformina se javlja kod akutnog pogoršanja funkcije bubrega i povećava rizik od laktoacidoze.

U slučaju dehidracije (teško povraćanje, dijareja, groznica ili smanjen unos tečnosti), metformin treba privremeno prekinuti i preporučuje se odlazak kod lekara.

Lekovi koji mogu akutno da pogoršaju funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL) treba uvesti sa oprezom kod pacijenata koji uzimaju metformin. Ostali faktori rizika za laktoacidozu su preterano unošenje alkohola, insuficijencija jetre, loše kontrolisan dijabetes, ketoza, produženo gladovanje i bilo koja stanja povezana sa hipoksijom, kao i istovremena upotreba lekova koji mogu izazvati laktoacidozu (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Pacijenti i/ili njihovi staratelji treba da budu informisani o riziku od laktoacidoze. Laktocidoza se karakteriše acidoznom dispnejom, bolom u abdomenu, grčevima u mišićima, astenijom i hipotermijom praćenom komom. U slučaju sumnjivih simptoma, pacijent treba da prestane sa uzimanjem metformina i da odmah potraži pomoć lekara. Dijagnostički laboratorijski nalazi su snižena pH vrednost krvi ( $< 7,35$ ), povećana koncentracija laktata u plazmi ( $>5$  mmol/L) i povećan anjonski zjap i odnos laktata/piruvata.

##### Funkcija bubrega

Treba proceniti GFR pre početka terapije i redovno nakon toga (videti odeljak 4.2). Lek Janumet je kontraindikovano kod pacijenata sa  $GFR < 30$  mL/min i treba ga privremeno obustaviti tokom stanja koja imaju potencijal da izmene funkciju bubrega (videti odeljak 4.3).

##### Hipoglikemija

Pacijenti koji dobijaju lek Janumet u kombinaciji sa sulfonilureom ili sa insulinom mogu biti izloženi riziku od hipoglikemije. Stoga može biti potrebno smanjenje doze sulfoniluree ili insulina.

##### Reakcije preosetljivosti

Postmarketinški su prijavljene ozbiljne reakcije preosetljivosti kod pacijenata lečenih sitagliptinom. Te reakcije obuhvataju anafilaksu, angioedem i ekfolijativna stanja kože uključujući i *Stevens-Johnson*-ov sindrom. Ove reakcije su se javile u prva 3 meseca po uvođenju terapije sitagliptinom, pri čemu su se neke reakcije javile posle prve doze. Ukoliko se sumnja na reakciju preosetljivosti, uzimanje leka Janumet bi trebalo prekinuti, trebalo bi izvršiti procenu drugih potencijalnih uzroka ove reakcije i trebalo bi uvesti alternativnu terapiju za dijabetes (videti odeljak 4.8).

##### Bulozni pemfigoid

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

### Hirurška intervencija

Upotreba leka Janumet se mora prekinuti tokom hirurške intervencije koja se radi u opštoj, spinalnoj ili epiduralnoj anesteziji. Terapija se može nastaviti, ali ne pre isteka 48 sati nakon intervencije ili povratka oralne ishrane i to tek nakon što se ponovo proceni funkcija bubrega i konstatuje se da je stabilna.

### Primena kontrastnog sredstva na bazi joda

Intravaskularna primena kontrastnog sredstva na bazi joda može dovesti do nefropatije indukovane kontrastom, što dovodi do akumulacije metformina i povećanog rizika od laktoacidoze. Upotrebu leka Janumet treba prekinuti, pre ili tokom procedure snimanja i ne uvoditi ga dok ne prođe najmanje 48 sati, i tek nakon što se ponovo proceni funkcija bubrega i konstatuje se da je stabilna (videti odeljke 4.3 i 4.5).

### Promena kliničkog statusa kod pacijenata sa ranije kontrolisanim dijabetesom tip 2

Kod pacijenta sa dijabetesom tip 2 koji je ranije bio dobro kontrolisan lekom Janumet i kod koga su se razvile atipične laboratorijske vrednosti ili kliničko oboljenje (naročito neodređena ili nedovoljno definisana bolest) treba odmah izvršiti evaluaciju radi otkrivanja znakova ketoacidoze ili laktoacidoze. Procena treba da obuhvati serumske elektrolite i ketone, šećer u krvi i ukoliko je indikovano, pH vrednost krvi, koncentracije laktata, piruvata i metformina. Ukoliko se javi acidoza u bilo kom obliku, treba odmah prekinuti terapiju i uvesti druge odgovarajuće korektivne mere.

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

Istovremena primena više doza sitagliptina (50 mg dva puta dnevno) i metformina (1000 mg dva puta dnevno) nije značajno izmenila farmakokinetiku ni sitagliptina ni metformina kod pacijenata sa dijabetesom tip 2.

Nisu sprovedene farmakokinetičke studije interakcije sa lekom Janumet; međutim, takva ispitivanja su vršena sa pojedinačnim aktivnim supstancama, sitagliptinom i metforminom.

### Istovremena upotreba se ne preporučuje

#### Alkohol

Trovanje alkoholom je povezano sa povećanim rizikom od laktoacidoze, naročito u slučaju gladovanja, malnutricije ili oštećenja funkcije jetre.

#### Kontrastna sredstva na bazi joda

Lek Janumet se mora ukinuti pre ili u vreme procedure snimanja i ne uvoditi ponovo pre isteka najmanje 48 sati, i tek nakon što se ponovo proceni funkcija bubrega i konstatuje se da je stabilna (videti odeljke 4.3 i 4.4).

### Kombinacije koje pri upotrebi zahtevaju mere opreza

Pojedini lekovi mogu nepovoljno da utiču na funkciju bubrega, što može da poveća rizik od laktoacidoze, npr. NSAID, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagonist receptora angiotenzin II i diuretike, posebno diuretike Henleove petlje. Kada se uvode ili koriste takvi lekovi u kombinaciji sa metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Istovremena upotreba lekova koji interferiraju sa zajedničkim tubularnim transportnim sistemima u bubrezima koji učestvuju u renalnoj eliminaciji metformina (npr. inhibitori transportera organskih katjona-2 [engl. *organic cationic transporter-2*, *OCT2*]/transportera za istiskivanje više lekova i toksina [eng. *multidrug and toxin extrusion*, *MATE*] kao što su ranolazin, vandetanib, dolutegravir i cimetidin) može povećati sistemsku izloženost metforminu i rizik od laktoacidoze. Razmotrite koristi i rizike istovremene primene. Kada se takvi lekovi primenjuju istovremeno, potrebno je razmotriti pažljivo praćenje glikemijske kontrole, prilagođavanje doze unutar preporučenog režima doziranja i izmene u lečenju dijabetesa.

Glukokortikoidi (koji se daju sistemskim i lokalnim putevima), beta-2-agonisti i diuretici imaju svojstveno hiperglikemijsko dejstvo. O tome treba informisati pacijenta i treba češće vršiti kontrolu koncentracije glukoze u krvi, naročito na početku terapije tim lekovima. Ukoliko je potrebno, dozu antihiperglikemijskog leka treba korigovati u toku terapije drugim lekom i pri njegovom ukidanju.

ACE inhibitori mogu sniziti koncentraciju glukoze u krvi. Ukoliko je neophodno, u toku terapije drugim lekom i po njegovom ukidanju treba korigovati dozu antihiperglikemijskog leka.

#### Uticaj drugih lekova na sitagliptin

*In vitro* i klinički podaci navedeni niže ukazuju na mali rizik od klinički značajnih interakcija pri istovremenoj primeni drugih lekova.

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

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

*Ciklosporin*: Urađena je studija u cilju procene dejstva ciklosporina, snažnog inhibitora p-glikoproteina, na farmakokinetiku sitagliptina. Istovremena primena jedne oralne doze sitagliptina od 100 mg i jedne oralne doze ciklosporina od 600 mg povećala je PIK sitagliptina za oko 29% i  $C_{max}$  sitagliptina za oko 68%. Smatralo se da ove promene u farmakokinetici sitagliptina nisu od kliničkog značaja. Renalni klirens sitagliptina nije bio značajno izmenjen. Prema tome, značajne interakcije sa drugim inhibitorima p-glikoproteina se ne očekuju.

#### Uticaj sitagliptina na druge lekove

*Digoksin*: Sitagliptin je imao mali uticaj na koncentracije digoksina u plazmi. Nakon primene 0,25 mg digoksina istovremeno sa 100 mg sitagliptina dnevno tokom 10 dana, PIK digoksina u plazmi se prosečno povećao za 11%, a  $C_{max}$  za 18%. Ne preporučuje se prilagođavanje doze digoksina. Međutim, kada se istovremeno primenjuju sitagliptin i digoksin, treba pratiti stanje pacijenata sa rizikom od toksičnosti digoksina.

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

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

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o upotrebi sitagliptina kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost kod velikih doza sitagliptina (videti odeljak 5.3).

Ograničeni podaci ukazuju da upotreba metformina kod trudnica nije povezana sa povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija. Ispitivanja na životinjama sa metforminom ne ukazuju na štetne efekte tokom trudnoće, razvoja embriona i fetusa, porođaja i postnatalnog razvoja (videti odeljak 5.3).

Lek Janumet ne treba koristiti u toku trudnoće. Ukoliko pacijentkinja želi da zatrudni ili ako dođe do trudnoće, treba prekinuti terapiju i što pre pacijenta prebaciti na insulinsku terapiju.

#### Dojenje

Ispitivanja kombinovanih aktivnih supstanci ovog leka nisu vršena na životinjama u periodu laktacije. U studijama sprovedenim sa pojedinačnim aktivnim supstancama, pokazano je da se i sitagliptin i metformin izlučuju u mleko pacova. Metformin se u malim količinama izlučuje u humano mleko. Nije poznato da li se sitagliptin izlučuje u humano mleko. Lek Janumet se, zbog toga, ne sme koristiti kod žena koje doje (videti odeljak 4.3).

#### Plodnost

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

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

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

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

### **4.8. Neželjena dejstva**

#### Sažetak bezbednosnog profila

Nisu sprovedena terapijska klinička ispitivanja sa Janumet tabletama, ali je utvrđena bioekvivalencija leka Janumet i istovremeno primenjenog sitagliptina i metformina (videti odeljak 5.2). Prijavljene su ozbiljne neželjene reakcije, uključujući pankreatitis i reakcije preosetljivosti. Prijavljena je hipoglikemija u kombinaciji sa sulfonilureom (13,8%) i insulinom (10,9%).

#### Sitagliptin i metformin

##### *Tabelarni prikaz neželjenih reakcija*

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

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

Neželjena reakcija	Učestalost neželjenih reakcija
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	
trombocitopenija	Retko
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	
reakcije preosetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije* <sup>†</sup>	Nepoznate učestalost
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	
hipoglikemija <sup>†</sup>	Često

<b>Poremećaji nervog sistema</b>	
pospanost	Povremeno
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	
intersticijalna bolest pluća*	Nepoznate učestalosti
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
dijareja	Povremeno
mučnina	Često
flatulencija	Često
konstipacija	Povremeno
bol u gornjem delu abdomena	Povremeno
povraćanje	Često
akutni pankreatitis*†‡	Nepoznate učestalosti
hemoragijski i nekrotizirajući pankreatitis sa ili bez smrtnog ishoda*,†	Nepoznate učestalosti
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
pruritus*	Povremeno
angioedem*,†	Nepoznate učestalosti
osip*,†	Nepoznate učestalosti
urtikarija*,†	Nepoznate učestalosti
kožni vaskulitis*,†	Nepoznate učestalosti
eksfolijativne promene na koži uključujući <i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> *,†	Nepoznate učestalosti
bulozni pemfigoid*	Nepoznate učestalosti
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	
artralgija*	Nepoznate učestalosti
mijalgija*	Nepoznate učestalosti
bol u ekstremitetima*	Nepoznate učestalosti
bol u leđima*	Nepoznate učestalosti
artropatija*	Nepoznate učestalosti
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	
poremećaj funkcije bubrega*	Nepoznate učestalosti
akutna bubrežna insuficijencija*	Nepoznate učestalosti

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

† Videti odeljak 4.4.

‡ Videti u nastavku teksta "TECOS kardiovaskularna studija bezbednosti"

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

Neke neželjene reakcije su uočene češće u studijama u kojima su sitagliptin i metformin primenjivani u kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje dijabetesa nego u studijama u kojima su primenjivani samo sitagliptin i metformin. To je uključivalo hipoglikemiju (učestalost veoma česta sa sulfonilureom ili insulinom), konstipaciju (često sa sulfonilureom), periferni edem (često sa pioglitazonom), i glavobolju i suva usta (povremeno sa insulinom).



### *Sitagliptin*

U ispitivanjima sitagliptina primenjenog u vidu monoterapije u dozi od 100 mg jednom dnevno, u poređenju sa placebom, prijavljene neželjene reakcije bile su glavobolja, hipoglikemija, konstipacija i vrtoglavica.

Neželjene reakcije, koje su uključivale infekcije gornjeg respiratornog trakta i nazofaringitis, bez obzira da li su bile povezane sa primenom ispitivanog leka ili ne, zabeležene su kod 5% ispitivanih pacijenata. Pored toga, osteoartritis i bol u ekstremitetima zabeleženi su sa povremenom učestalošću (kod pacijenata koji su primali sitagliptin učestalost je bila veća za > 0,5 %, nego u kontrolnoj grupi).

### *Metformin*

Gastrointestinalni simptomi su prijavljivani veoma često u kliničkim studijama i nakon stavljanja metformina u promet. Gastrointestinalni simptomi kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalni bol i gubitak apetita javljaju se najčešće na početku terapije i povlače se spontano u većini slučajeva. Dodatne neželjene reakcije povezane sa primenom metformina uključuju metalni ukus (često), laktoacidozu, poremećaj funkcije jetre, hepatitis, urtikariju, eritem i pruritus (veoma retko). Dugotrajna terapija sa metforminom se dovodi u vezu sa smanjenjem resorpcije vitamina B12, što može veoma retko dovesti do klinički značajnog nedostatka vitamina B12 (npr. megaloblastna anemija).

Kategorije učestalosti zasnovane su na podacima koje se nalaze u Sažetku karakteristika leka za metformin koji je na raspolaganju u Evropskoj Uniji.

### *TECOS kardiovaskularna studija bezbednosti*

Studija ispitivanja kardiovaskularnih ishoda kod primene sitagliptina (engl. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) uključivala je 7332 pacijenta lečena sitagliptinom u dozi od 100 mg dnevno (ili 50 mg dnevno ako je početni eGFR bio  $\geq 30$  i  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) i 7339 pacijenata koji su primali placebo u populaciji pacijanata predviđenoj za lečenje. Obe terapije su bile dodate standardnoj terapiji u cilju postizanja regionalnih standardnih vrednosti HbA<sub>1c</sub> i faktora kardiovaskularnog (KV) 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 sulfonilureu 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 sulfonilureu 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](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

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

Visoke doze metformina (ili već postojeći rizici od laktoacidoze) mogu dovesti do laktoacidoze koja predstavlja hitan medicinski slučaj i mora se lečiti u bolnici. Najefikasniji način odstranjivanja laktata i metformina jeste hemodijaliza.

U kliničkim studijama, hemodijalizom u trajanju od 3-4 sata je odstranjeno oko 13,5% doze leka. Može se razmotriti produžena dijaliza ukoliko je klinički opravdano. Nije poznato da li se sitagliptin može odstraniti peritonealnom dijalizom.

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

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici); kombinacije lekova koji snižavaju glukozu u krvi za oralnu primenu.

ATC šifra: A10BD07

Lek Janumet je kombinacija dva antihiperlipidemijska leka sa komplementarnim mehanizmima dejstva u cilju poboljšanja kontrole glikemije kod pacijenata sa dijabetesom tip 2: sitagliptin-fosfat, inhibitor dipeptidil peptidaze - 4 (DPP-4) i metformin-hidrochlorid, lek iz klase bigvanida.

### Sitagliptin

#### *Mehanizam dejstva*

Sitagliptin-fosfat predstavlja oralno aktivan, snažan i visoko selektivan inhibitor enzima dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4) za lečenje dijabetesa tip 2. DPP-4 inhibitori su klasa lekova koji deluju kao pojačivači inkretina. Inhibiranjem enzima DPP-4, sitagliptin povećava vrednosti dva poznata aktivna hormona inkretina, glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1) i insulinotropnog polipeptida zavisnog od glukoze (GIP). Inkretini su deo endogenog sistema uključenog u fiziološku regulaciju homeostaze glukoze. Kada su koncentracije glukoze u krvi normalne ili povećane, GLP-1 i GIP povećavaju sintezu insulina i njegovo oslobađanje iz beta ćelija pankreasa. GLP-1 smanjuje i sekreciju glukagona iz alfa ćelija pankreasa, što dovodi do smanjene proizvodnje glukoze u jetri. Kada je koncentracija glukoze u krvi niska, ne pojačava se oslobađanje insulina i ne sprečava se sekrecija glukagona. Sitagliptin je snažan i veoma selektivan inhibitor enzima DPP-4 i u terapijskim koncentracijama ne inhibira srodne enzime DPP-8 ili DPP-9. Sitagliptin se po hemijskoj strukturi i farmakološkom dejstvu razlikuje od analoga GLP-1, insulina, sulfoniluree ili meglitinida, bigvanida, agonista gama receptora aktiviranog proliferatorom peroksizoma (PPAR $\gamma$ ), inhibitora alfa-glukozidaze i analoga amilina.

U dvodnevnom ispitivanju na zdravim osobama, sam sitagliptin povećao je koncentracije aktivnog GLP-1, dok je sam metformin povećao koncentracije aktivnog i ukupnog GLP-1 u sličnoj meri. Istovremena primena sitagliptina i metformina pokazala je zbirni efekat na koncentracije aktivnog GLP-1. Sitagliptin, ali ne i metformin, je povećao koncentracije aktivnog GIP.

### *Klinička efikasnost i bezbednost*

Uopšteno, sitagliptin je poboljšao kontrolu glikemije kada se koristio kao monoterapija ili u kombinovanoj terapiji.

Sitagliptin je kao monoterapija u kliničkim ispitivanjima poboljšao kontrolu glikemije uz znatno smanjenje hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) i natašte i postprandijalne glukoze. Smanjenje glukoze natašte u plazmi (engl. *fasting plasma glucose*, FPG) uočeno je 3. nedelje, u prvoj vremenskoj tački u kojoj je merena FPG. Incidenca hipoglikemije uočena kod pacijenata lečenih sitagliptinom bila je slična kao i kod pacijenata koji su uzimali placebo. Nije bilo povećanja telesne mase uz terapiju sitagliptinom u odnosu na početne vrednosti. Uočeno je poboljšanje surogat pokazatelja funkcije beta ćelija, uključujući i procenu modela homeostaze beta (engl. Homeostasis Model Assessment-β, HOMA-β), odnosa proinsulina i insulina, i izmerenih odgovora beta ćelija na osnovu često uzimanih uzoraka za ispitivanje podnošljivosti obroka.

#### Studije sitagliptina u kombinaciji sa metforminom

Sitagliptin je omogućio znatno poboljšanje glikemijskih parametara u odnosu na placebo u 24-nedeljnoj placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji u cilju evaluacije efikasnosti i bezbednosti dodatka sitagliptina od 100 mg jednom dnevno postojećoj terapiji metforminom. Promena početnih vrednosti telesne mase kod pacijenata lečenih sitagliptinom bila je slična kao i kod pacijenata iz placebo grupe. U ovoj studiji prijavljena je slična incidenca hipoglikemije kod pacijenata lečenih sitagliptinom i kod pacijenata koji su primali placebo.

Sitagliptin u dozi 50 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa metforminom (500 mg ili 1000 mg dva puta dnevno) doveo je do znatnog poboljšanja glikemijskih parametara u odnosu na monoterapiju svakim od tih lekova, u 24-nedeljnoj placebo kontrolisanoj faktorijskoj studiji inicijalne terapije. Smanjenje telesne mase kod kombinacije sitagliptina i metformina bilo je slično kao i ono uočeno kod metformina kao monoterapije ili placebo grupe; kod pacijenata na sitagliptinu kao monoterapiji nije bilo promene u odnosu na početne vrednosti. Incidenca hipoglikemije bila je slična u svim terapijskim grupama.

#### Studija sitagliptina u kombinaciji sa metforminom i sulfonilureom

Osmišljena je 24-nedeljna placebo kontrolisana studija u cilju evaluacije efikasnosti i bezbednosti sitagliptina (100 mg jednom dnevno) dodatog glimepiridu (kao monoterapiji ili u kombinaciji sa metforminom). Dodavanjem sitagliptina glimepiridu i metforminu omogućeno je znatno poboljšanje glikemijskih parametara. Pacijenti lečeni sitagliptinom imali su umereno povećanje telesne mase (+1,1 kg) u odnosu na pacijente koji su dobijali placebo.

#### Studija sitagliptina u kombinaciji sa metforminom i PPARγ agonistom

26-nedeljna placebo kontrolisana studija koja je za cilj imala da proceni efikasnost i bezbednost sitagliptina (100 mg jednom dnevno) kada se dodaje kombinaciji pioglitazona i metformina. Dodavanje sitagliptina kombinaciji pioglitazona i metformina dovelo je do značajnog poboljšanja glikemijskih parametara. Promena telesne mase u odnosu na početnu bila je slična kod pacijenata lečenih sitagliptinom u odnosu na placebo. Učestalost hipoglikemije takođe je bila slična kod pacijenata lečenih sitagliptinom u odnosu na placebo.

#### Studija sitagliptina u kombinaciji sa metforminom i insulinom

Osmišljena je 24-nedeljna placebo kontrolisana studija u cilju evaluacije efikasnosti i bezbednosti sitagliptina (100 mg jednom dnevno) dodatog insulinu (u stabilnoj dozi za period on najmanje 10 nedelja) sa ili bez metformina (najmanje 1500 mg). Kod pacijenata koji su primali fiksnu mešavinu insulina ("pre-mixed"), srednja dnevna doza 70,9 U/dnevno. Kod pacijenata koji nisu primali fiksnu mešavinu insulina ("non-pre-mixed"), već su primali srednjedelujući ili dugodelujući insulin, srednja dnevna doza je bila 44,3 U/dnevno. Podaci dobijeni od 73% pacijenata koji su uzimali i metformin prikazani su u Tabeli 2. Dodavanjem sitagliptina terapiji insulinom omogućeno je znatno poboljšanje glikemijskih parametara. Promena telesne mase u odnosu na početnu bila je slična u obe grupe.

**Tabela 2: Rezultati HbA<sub>1c</sub> u placebo-kontrolisanim studijama kombinovane terapije sitagliptina i metformina\***

Studija	Srednji početni HbA <sub>1c</sub> (%)	Srednja vrednost promene u odnosu na početni HbA <sub>1c</sub> (%)	Srednja vrednost promene HbA <sub>1c</sub> (%) nakon korekcije u odnosu na placebo (95% CI)
Sitagliptin od 100 mg jednom dnevno dodat postojećoj terapiji metforminom <sup>  </sup> (N=453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†‡</sup> (-0,8; -0,5)
Sitagliptin od 100 mg jednom dnevno dodat postojećoj terapiji glimepirid+metformin <sup>  </sup> (N=115)	8,3	-0,6 <sup>†</sup>	-0,9 <sup>†‡</sup> (-1,1; -0,7)
Sitagliptin od 100 mg jednom dnevno dodat postojećoj terapiji pioglitazon+metformin <sup>†</sup> (N=152)	8,8	-1,2 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†‡</sup> (-1,0; -0,5)
Sitagliptin od 100 mg jednom dnevno dodat postojećoj terapiji insulin+metformin <sup>  </sup> (N=223)	8,7	-0,7 <sup>§</sup>	-0,5 <sup>§‡</sup> (-0,7; -0,4)
Početna terapija (dva puta dnevno) <sup>  </sup> : sitagliptin od 50 mg + metformin od 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†‡</sup> (-1,8; -1,3)
Početna terapija (dva puta dnevno) <sup>  </sup> : sitagliptin od 50 mg + metformin od 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†‡</sup> (-2,3; -1,8)

\* Analiza podataka svih lečenih pacijenata (intention-to-treat analysis).

<sup>†</sup> Najmanji srednji kvadrati korigovani za status antihiperглиkemijske terapije i početnu vrednost.

<sup>‡</sup> p < 0,001 u odnosu na placebo ili placebo + kombinovana terapija.

<sup>||</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) u 24 nedelji.

<sup>†</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) u 26 nedelji.

<sup>§</sup> Srednje vrednosti najmanjih kvadratnih grešaka prilagođenih s obzirom na primenu insulina pri 1. poseti ("pre-mixed" prema "non-pre-mixed" [srednjedelujući ili dugodelujući insulin]), i vrednosti na početku terapije.

U 52-nedeljnoj studiji koja je upoređivala efikasnost i bezbednost dodavanja sitagliptina od 100 mg jednom dnevno ili glipizida (leka na bazi sulfoniluree) kod pacijenata sa neadekvatnom kontrolom glikemije koji su bili na monoterapiji metforminom, učinak sitagliptina bio je sličan glipizidu u smanjivanju HbA<sub>1c</sub> (-0,7% srednje promene u odnosu na početne vrednosti u 52. nedelji, uz početni HbA<sub>1c</sub> od oko 7,5% u obe grupe). Prosečna doza glipizida koja se koristila u kontrolnoj grupi za upoređivanje iznosila je 10 mg na dan, a oko 40% pacijenata je u toku čitave studije zahtevalo dozu glipizida ≤ 5 mg na dan. Međutim, više pacijenata je prekinulo terapiju usled neefikasnosti u grupi sa sitagliptinom nego u grupi sa glipizidom. Pacijenti lečeni sitagliptinom pokazivali su znatno smanjenje srednje vrednosti telesne mase u odnosu na početne vrednosti (-1,5 kg) u odnosu na značajno povećanje telesne mase kod pacijenata koji su dobijali glipizid (+1,1 kg). Primenom sitagliptina u ovoj studiji poboljšan je odnos proinsulina i insulina, marker efikasnosti sinteze i

oslobađanja insulina, a pogoršan primenom glipizida. Incidenca hipoglikemije u grupi sa sitagliptinom (4,9%) bila je znatno manja u odnosu na incidencu hipoglikemije u grupi sa glipizidom (32,0%).

24-nedeljno placebo kontrolisano ispitivanje, koje je uključivalo 660 pacijenata, dizajnirano je kako bi se procenila efikasnost kroz „uštedu“ insulina i bezbednost primene sitagliptina (u dozi 100 mg jednom dnevno) kada je korišćen kao dodatak terapiji insulinom glarginom, sa metforminom ili bez metformina (najmanja doza 1500 mg) u toku intenziviranja insulinske terapije. Među pacijentima koji su uzimali metformin, početna vrednost HbA<sub>1c</sub> bila je 8,70%, a početna doza insulina 37 i.j./dnevno. Pacijentima je data instrukcija da titiraju dozu insulina glargina na osnovu koncentracije glukoze natašte, određene u uzorku krvi iz prsta. Među pacijentima koji su primali metformin, u 24. nedelji, povećanje dnevne doze insulina bilo je 19 i.j./dnevno kod pacijenata na terapiji sitagliptinom i 24 i.j./dnevno kod pacijenata koji su dobijali placebo. Smanjenje vrednosti HbA<sub>1c</sub> kod pacijenata na terapiji sitagliptinom, metforminom i insulinom bilo je -1,35% u poređenju sa -0,90% kod pacijenata tretiranih placebo, metforminom i insulinom, razlika od -0,45% [95%CI: -0,62, -0,29]. Učestalost pojave hipoglikemije bila je 24,9% kod pacijenata na terapiji sitagliptinom, metforminom i insulinom i 37,8% kod pacijenata na terapiji placebo, metforminom i insulinom. Razlika je uglavnom posledica većeg procenta pacijenata u placebo grupi koji su doživeli tri ili više epizoda hipoglikemije (9,1 prema 19,8%). Nema razlike u učestalosti pojave teških hipoglikemija.

### Metformin

#### *Mehanizam dejstva*

Metformin je bigvanid sa antihiperglikemijskim dejstvom koji snižava i bazalnu i postprandijalnu koncentraciju glukoze u plazmi. On ne stimuliše lučenje insulina i zato ne izaziva hipoglikemiju.

Metformin može da deluje preko tri mehanizma:

- smanjenjem proizvodnje glukoze u jetri putem inhibicije glukoneogeneze i glikogenolize;
- u mišićima, umerenim povećanjem osetljivosti na insulin, poboljšavajući periferni unos i korišćenje glukoze;
- odlaganjem intestinalne resorpcije glukoze.

Metformin stimuliše intracelularnu sintezu glikogena delovanjem na glikogen sintazu. Metformin povećava transportni kapacitet specifičnih tipova membranskih transportera glukoze (GLUT-1 i GLUT-4).

#### *Klinička efikasnost i bezbednost*

Kod ljudi, nezavisno od njegovog uticaja na glikemiju, metformin ima povoljna dejstva na metabolizam lipida. U kontrolisanim kliničkim studijama srednjeg ili dugog trajanja pri terapijskim dozama, pokazalo se da metformin snižava nivo ukupnog holesterola, LDL holesterola i nivo triglicerida.

Prospektivnom randomizovanom (UKPDS) studijom utvrđena je dugoročna korist od intenzivne kontrole glukoze u krvi kod pacijenata sa dijabetesom tip 2. Analiza rezultata pacijenata sa prekomernom telesnom masom lečenih metforminom nakon što dijeta samostalno nije dala rezultate, pokazala je:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika svih komplikacija u vezi sa dijabetesom kod grupe koja je dobijala metformin (29,8 događaja/1000 pacijent-godina) u odnosu na grupu koja je bila samo na dijeti (43,3 događaja/1000 pacijent-godina),  $p=0,0023$ , i u odnosu na objedinjene podatke grupa u kojima su ispitanici primenjivali ili sulfonilureu ili insulin kao monoterapiju (40,1 događaj/1000 pacijent-godina),  $p=0,0034$
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od mortaliteta u vezi sa dijabetesom: metformin (7,5 događaja/1000 pacijent-godina), samo dijeta (12,7 događaja/1000 pacijent-godina),  $p=0,017$
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupnog mortaliteta: metformin (13,5 događaja/1000 pacijent-godina) u odnosu na dijetu (20,6 događaja/1000 pacijent-godina) ( $p=0,011$ ) i u odnosu na objedinjene podatke grupa u kojima su ispitanici primenjivali ili sulfonilureu ili insulin kao monoterapiju (18,9 događaja/1000 pacijent-godina) ( $p=0,021$ )
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin (11 događaja/1000 pacijent-godina), samo dijeta (18 događaja/1000 pacijent-godina) ( $p=0,01$ ).

Studija TECOS je bila randomizovana studija u kojoj je učestvovalo 14 671 pacijent, koji pripadaju populaciji pacijenata predviđenoj za lečenje (engl. *intention-to-treat*), sa vrednostima HbA<sub>1c</sub> od  $\geq 6,5$  do 8,0% i potvrđenom KV bolešću, raspoređenih tako da 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 za postizanje standardnih regionalnih vrednosti HbA<sub>1c</sub> 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 razlika (SD) nivoa HbA<sub>1c</sub> 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 ispitivanja predstavljao je kombinaciju prvog potvrđenog događaja smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda ili hospitalizacije zbog nestabilne angine. Složen sekundarni kardiovaskularni parametar praćenja ispitivanja obuhvatao je prvi potvrđen slučaj smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili nastupa moždanog udara bez smrtnog ishoda; prva pojava pojedinih događaja primarnog parametra praćenja ispitivanja; smrt zbog bilo kog uzroka; hospitalizaciju zbog kongestivne srčane insuficijencije.

Uz medijanu 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 tip 2 u poređenju sa standardnim lečenjem bez sitagliptina (Tabela 3).

**Tabela 3. Stope objedinjenih kardiovaskularnih ishoda i ključnih sekundarnih ishoda**

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Odnos rizika (95% CI)	p-vrednost. <sup>†</sup>
	N (%)	Stopa incidence na 100 pacijent-godina*	N (%)	Stopa incidence na 100 pacijent-godina*		
<b>Analiza u populaciji pacijenta predviđenoj za lečenje (engl. <i>Intention-to-Treat Population</i>)</b>						
<b>Broj pacijenata</b>	7332		7339			
<b>Primarni složeni 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 složeni 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

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Odnos rizika (95% CI)	p-vrednost. <sup>†</sup>
	N (%)	Stopa incidence na 100 pacijent-godina*	N (%)	Stopa incidence na 100 pacijent-godina*		
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 <sup>‡</sup>	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).

<sup>†</sup> Zasnovano na Cox-ovom modelu stratificiranom prema regijama. Za kombinovani parametar praćenja, p-vrednosti odgovaraju ispitivanju neinferiornosti kojim se želi dokazati da je odnos rizika manji od 1,3. Za sve ostale parametre praćenja, p-vrednosti odgovaraju ispitivanju razlika u vrednosti odnosa rizika.

<sup>‡</sup> Analiza hospitalizacije zbog srčane insuficijencije prilagođena je anamnezi srčane insuficijencije na početku ispitivanja.

### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odustala je od zahteva za dostavljanje rezultata studija leka Janumet na pedijatrijskoj populaciji sa dijabetes melitusom tip 2 (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni leka u pedijatrijskoj populaciji).

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Janumet

Studija bioekvivalencije kod zdravih ispitanika pokazala je da je lek Janumet, kombinovane tablete (sitagliptin/metformin-hidrohlorid), bioekvivalentan istovremenoj primeni sitagliptin-fosfata i metformin-hidrohlorida kao pojedinačnih tableta.

U nastavku teksta navode se farmakokinetičke osobine pojedinačnih aktivnih supstanci leka Janumet.

### Sitagliptin

#### Resorpcija

Sitagliptin se brzo resorbovao nakon oralne primene doze od 100 mg kod zdravih ispitanika, uz dostizanje maksimalne koncentracije u plazmi (medijana  $T_{max}$ ) u periodu od 1 do 4 sata nakon uzimanja doze, srednja PIK sitagliptina u plazmi iznosila je 8,53 mikroM·hr,  $C_{max}$  je iznosila 950 nanoM. Apsolutna bioraspoloživost sitagliptina iznosi oko 87 %. Pošto istovremena primena obroka bogatog mastima uz sitagliptin nije imala uticaja na farmakokinetiku, sitagliptin se može primenjivati uz hranu ili bez nje.

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

#### Distribucija

Srednja vrednost volumena distribucije u stanju ravnoteže nakon primene jedne intravenske doze sitagliptina od 100 mg kod zdravih ispitanika, iznosio je oko 198 litara. Deo sitagliptina koji se reverzibilno vezuje za proteine iz plazme je mali (38%).

### *Biotransformacija*

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

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

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

### *Eliminacija*

Oko 100% primenjene radioaktivnosti izlučivalo se preko fecesa (13%) ili urina (87%) u periodu od jedne nedelje nakon primene oralne doze [<sup>14</sup>C]sitagliptina kod zdravih ispitanika. Prividno terminalno poluvreme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) nakon oralne doze sitagliptina od 100 mg iznosilo je oko 12,4 sata. Sitagliptin se minimalno akumulira tek kod višestrukog doziranja. Renalni klirens je iznosio oko 350 mL/min.

Eliminacija sitagliptina primarno se odvija putem renalne ekskrecije i uključuje aktivnu tubularnu sekreciju. Sitagliptin je supstrat za humani organski anjonski transporter-3 (hOAT-3), koji bi mogao da bude uključen u renalnu eliminaciju sitagliptina. Nije utvrđen klinički značaj hOAT-3 u transportu sitagliptina. Sitagliptin je supstrat i p-glikoproteina, koji bi takođe mogao biti uključen u posredovanje renalne eliminacije sitagliptina. Međutim, ciklosporin, inhibitor p-glikoproteina, nije smanjio renalni klirens sitagliptina. Sitagliptin nije supstrat za transportere OCT2, OAT1 ili PEPT1/2. Sitagliptin *in vitro* nije inhibirao OAT3 (IC<sub>50</sub>=160 mikroM) ili p-glikoproteinom (do 250 mikroM) posredovani transport pri terapijski relevantnim koncentracijama u plazmi. Sitagliptin je u kliničkoj studiji imao mali uticaj na koncentracije digoksina, što je ukazivalo da sitagliptin može biti blagi inhibitor p-glikoproteina.

### *Posebne grupe pacijenata*

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

### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

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

PIK sitagliptina u plazmi bio je povećan približno 2 puta kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR  $\geq$  30 do  $<$  45mL/min) i približno 4 puta kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR  $<$  30mL/min) uključujući pacijente sa ESRD na hemodijalizi. Sitagliptin se umereno odstranjivao hemodijalizom (13,5% u toku tročasovne do četvoročasovne hemodijalize koja počinje 4 sata nakon primenjene doze).

### *Oštećenje funkcije jetre*

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



### *Starije osobe*

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

### *Pedijatrijski pacijenti*

Kod pedijatrijskih pacijenata nisu sprovedene studije sa sitagliptinom.

### *Ostale grupe pacijenata*

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

### Metformin

#### *Resorpcija*

$T_{max}$  se dostiže 2,5 sati nakon oralne doze metformina. Apsolutna bioraspoloživost tablete od 500 mg metformina iznosi oko 50-60% kod zdravih ispitanika. Posle oralne doze, neresorbovana frakcija izlučena fecesom iznosila je 20-30%.

Resorpcija metformina nakon oralne primene je zasićena i nepotpuna. Pretpostavlja se da je farmakokinetika resorpcije metformina nelinearna.

Tokom uobičajenog doziranja metformina, ravnotežna koncentracija u plazmi dostiže se između 24 i 48 sati i generalno je manja od 1 mikrogram/mL. U kontrolisanim kliničkim studijama, maksimalna koncentracija metformina u plazmi ( $C_{max}$ ) nije prelazila 5 mikrograma/mL, čak ni pri maksimalnim dozama.

Hrana smanjuje stepen i blago usporava resorpciju metformina. Nakon primene doze od 850 mg, primećeno je smanjenje za 40% maksimalne koncentracije u plazmi, smanjenje za 25% PIK vrednosti i produženo vreme za 35 minuta do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi. Klinički značaj pomenutih smanjenja nije poznat.

#### *Distribucija*

Vezivanje za proteine plazme je zanemarljivo. Metformin ulazi u eritrocite. Maksimalna koncentracija u krvi je niža od maksimalne koncentracije u plazmi i do njih dolazi skoro u isto vreme. Eritrociti najverovatnije predstavljaju sekundarni prostor distribucije. Srednji volumen distribucije ( $V_d$ ) kreće se između 63 - 276 L.

#### *Biotransformacija*

Metformin se izlučuje nepromenjen u urin. Kod ljudi nisu otkriveni metaboliti.

#### *Eliminacija*

Renalni klirens metformina iznosi  $> 400$  mL/min, što ukazuje na to da se metformin eliminiše glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Prividno terminalno poluvreme eliminacije nakon oralne doze iznosi oko 6,5 sati. Kada je oštećena funkcija bubrega, smanjuje se renalni klirens proporcionalno klirensu kreatinina, tako da se produžava poluvreme eliminacije što dovodi do povećanih koncentracija metformina u plazmi.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Sa lekom Janumet nisu sprovedene studije na životinjama.

Nije primećena dodatna toksičnost kombinacije metformina i sitagliptina u odnosu na sam metformin, u 16-nedeljnim studijama na psima. U tim studijama nivo bez uočenog efekta (engl. *No Observed Effect Level*, NOEL) zapažen je pri izloženosti sitagliptinu koja je oko 6 puta veća od izloženosti kod ljudi i pri izloženosti metforminu oko 2,5 većoj od izloženosti kod ljudi.

Sledeći podaci predstavljaju saznanja dobijena u studijama koje su sprovedene pojedinačno sa sitagliptinom ili metforminom.

### Sitagliptin

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

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

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

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

### Metformin

Pretklinički podaci o bezbednosti metformina zasnovani na konvencionalnim studijama bezbednosne farmakologije, toksičnosti pri ponovljenim dozama, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Jezgro tablete:

celuloza, mikrokristalna (E460)  
povidon K29/32 (E1201)  
natrijum-laurilsulfat  
natrijum-stearilfumarat

#### Film obloga:

polivinilalkohol  
makrogol 3350  
talk (E553b)  
titan-dioksid (E171)  
gvožđe-oksid, crveni (E172)  
gvožđe-oksid, crni (E172)

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30°C.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje su neprovidni blisteri (PVC/PE/PVDC i aluminijum).

Spoljašnje pakovanje sadrži: 4 blistera sa 14 film tableta, složiva kartonska kutija sa 56 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**

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.

Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd - Novi Beograd

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

Janumet, 850 mg / 50 mg, film tablete: 515-01-02305-19-001

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

Datum prve dozvole 31.08.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 02.04.2020

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2020.