ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Maymetsi – Маиметси 50 mg/850 mg филм-обложени таблети
Maymetsi – Маиметси 50 mg/1000 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Маиметси филм-обложени таблети 50 mg/850 mg
Секоја филм-обложена таблета содржи 50 mg ситаглиптин и 850 mg метформин хидрохлорид.
Маиметси филм-обложени таблети 50 mg/1000 mg
Секоја филм-обложена таблета содржи 50 mg ситаглиптин и 1000 mg метформин хидрохлорид.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблета).

Филм-обложените таблети Маиметси од 50 mg/850 mg се розови, овални, биконвексни, филм-обложени таблети со ознака C4 на едната страна на таблетата (димензии приближно: 20 x 11 mm).

Филм-обложените таблети Маиметси од 50 mg/1000 mg се темно розови, овални, биконвексни, филм-обложени таблети со ознака C3 на едната страна на таблетата (димензии приближно: 20 x 11 mm).

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Кај возрасни пациенти со дијабетес мелитус тип 2:

Лекот Маиметси е индициран како додаток на диетата и вежбите за подобрување на гликемиската контрола кај пациенти кои се несоодветно контролирани со нивната максимална толерирана доза на метформин или кај оние кои веќе се лекуваат со комбинацијата на ситаглиптин и метформин.

Лекот Маиметси е индициран во комбинација со сулфонилуреа (т.е. тројна комбинирана терапија) како додаток на диетата и вежбите кај пациенти кои се несоодветно контролирани со нивната максимална толерирана доза на метформин и сулфонилуреа.

Лекот Маиметси е индициран како тројна комбинирана терапија со агонист на пероксизомен пролифератор-активиран гама рецептор (PPARγ) (на пр. тиазолидинедион) како додаток на диетата и вежбите кај пациенти кои се несоодветно контролирани со нивната максимална толерирана доза на метформин и PPARγ агонист.

Лекот Маиметси е исто така индициран како додаток на инсулин (т.е. тројна комбинирана терапија) како додаток на диетата и вежбите за подобрување на гликемиската контрола кај пациентите кога стабилната доза на инсулин и метформин сами по себе не обезбедуваат соодветна гликемиска контрола.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дозата на антихипергликемичната терапија со лекот Маиметси треба да се индивидуализира врз основа на моменталниот режим на пациентот, ефикасноста и подносливоста, и притоа не смее да ја надмине максималната препорачана дневна доза од 100 mg ситаглиптин.

Возрасни со нормална бубрежна функција (GFR ≥ 90 mL/min)

За пациентите кои се несоодветно контролирани со максималната толериранана доза на метформин како монотерапија

За пациентите кои се несоодветно контролирани со метформин како монотерапија, вообичаената почетна доза треба да обезбеди дозирање на ситаглиптин од 50 mg двапати на ден (100 mg вкупна дневна доза) плус дозата на метформин што веќе се зема.

За пациентите кои се префрлаат од коадминистрација на ситаглиптин и метформин

За пациентите кои се префрлаат од коадминистрација на ситаглиптин и метформин, терапија со лекот Маиметси треба да се започне со дозите на ситаглиптин и метформин што веќе се земаат.

За пациентите кои се несоодветно контролирани со двојна комбинирана терапија со максималната толерирана доза на метформин и сулфонилуреа

Дозата треба да обезбеди дозирање на ситаглиптин од 50 mg двапати на ден (100 mg вкупна дневна доза) и доза на метформин што е слична на дозата што веќе се користи. Кога лекот Маиметси се користи во комбинација со сулфонилуреа, може да биде потребна помала доза на сулфонилуреа за да се намали ризикот од хипогликемија (погледнете во точка 4.4).

За пациентите кои се несоодветно контролирани со двојна комбинирана терапија со максималната толерирана доза на метформин и PPARγ агонист

Дозата треба да обезбеди дозирање на ситаглиптин од 50 mg двапати на ден (100 mg вкупна дневна доза) и доза на метформин што е слична на дозата што веќе се користи.

За пациентите кои се несоодветно контролирани со двојна комбинирана терапија со инсулин и максималната толерирана доза на метформин

Дозата треба да обезбеди дозирање на ситаглиптин од 50 mg двапати на ден (100 mg вкупна дневна доза) и доза на метформин што е слична на дозата што веќе се користи. Кога лекот Маиметси се користи во комбинација со инсулин, може да биде потребна помала доза на инсулин за да се намали ризикот од хипогликемија (погледнете во точка 4.4).

За различни дози на метформин, лекот Маиметси е достапен со јачини од 50 mg ситаглиптин и 850 mg метформин хидрохлорид или 1000 mg метформин хидрохлорид.

Сите пациенти треба да ја продолжат препорачаната диета со соодветно распределување на внесувањето на јаглени хидрати во текот на денот.

Посебни популации

Ренално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата за пациенти со лесно ренално нарушување (стапка на гломеруларна филтрација [GFR] ≥ 60 mL/min). GFR треба да се процени пред почетокот на терапијата со лекови што содржат метформин и потоа најмалку еднаш годишно. Кај пациентите со зголемен ризик од натамошна прогресија на реналното нарушување и кај постарите лица, бубрежната функција треба да се проценува почесто, на пример на секои 3-6 месеци.

Максималната дневна доза на метформин по можност треба да се подели на 2-3 дневни дози. Факторите кои можат да го зголемат ризикот од млечна ацидоза (погледнете во точка 4.4) треба да се земат предвид пред да се размисли за започнување на терапијата со метформин кај пациенти со GFR <60 mL/min.

Доколку не е достапна соодветна јачина на лекот Маиметси, треба да се користат индивидуалните компоненти на лекот, наместо комбинацијата со фиксна доза.

GFR mL/min	Метформин	Ситаглиптин
60-89	*Максималната дневна доза е 3000 mg. Намалувањето на дозата може да се земе предвид врз основа на намалувањето на бубрежната функција.*	*Максималната дневна доза е 100 mg.*
45-59	*Максималната дневна доза е 2000 mg. Почетната доза е најмногу половина од максималната доза.*	*Максималната дневна доза е 100 mg.*
30-44	*Максималната дневна доза е 1000 mg. Почетната доза е најмногу половина од максималната доза.*	*Максималната дневна доза е 50 mg.*
<30	*Метформин е контраиндициран.*	*Максималната дневна доза е 25 mg.*

Хепатално нарушување
Лекот Маиметси не смее да се користи кај пациенти со хепатално нарушување (погледнете во точка 5.2).

Постари лица
Поради тоа што метформин и ситаглиптин се излачуваат преку бубрезите, лекот Маиметси треба да се користи со претпазливост како што се зголемува возраста на пациентите. Следењето на бубрежната функција е неопходно за да се помогне во спречувањето на појавата на млечна ацидоза поврзана со метформин, особено кај постарите лица (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Педијатриска популација
Безбедноста и ефикасноста на лекот Маиметси кај деца и адолесценти од раѓањето до возраст <18 години не се утврдени. Нема достапни податоци.

Начин на администрација
Лекот Маиметси треба да се дава два пати на ден заедно со оброците за да се намалат несаканите гастроинтестинални реакции поврзани со метформин.

4.3 Контраиндикации

Мајметси е контраиндициран кај пациенти со:
- преосетливост на активните супстанции или на било кој од ексципиенсите наведени во точка 6.1. (погледнете во точките 4.4 и 4.8);
- секаков вид на акутна метаболна ацидоза (како што се млечна ацидоза, дијабетична кетоацидоза);дијабетична пред-коматозна состојба;
- тешка ренална инсуфициенција (GFR <30 mL/min) (погледнете во точка 4.4);
- акутни состојби што имаат потенцијал да ја променат бубрежната функција, како што се:
  - дехидратација,
  - тешка инфекција,
  - шок,
  - интраваскуларна администрација на јодирани контрастни средства (погледнете во точка 4.4);
- акутно или хронично заболување што може да предизвика хипоксија на ткивото, како што се:
  - кардијална или респираторна инсуфициенција,
  - неодамнешен миокарден инфаркт,
  - шок
- хепатално нарушување;
- акутна алкохолна интоксикација, алкохолизам;

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА СКОПЈЕ AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKESORE SHKUP

- доење.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Општо

Лекот Маиметси не треба да се користи кај пациенти со дијабетес тип 1 и не смее да се користи за терапија на дијабетична кетоацидоза.

Акутен панкреатит

Употребата на DPP-4 инхибитори била поврзана со ризик од развој на акутен панкреатит. Пациентите треба да бидат информирани за карактеристичниот симптом на акутен панкреатит: постојана, силна болка во стомакот. Повлекувањето на панкреатитот било забележано по прекинот на лекувањето на ситаглиптин (со или без супортивен третман), но биле забележани и многу ретки случаи на некротизирачки или хеморагичен панкреатит и/или смрт. Ако постои сомневање за панкреатит, терапијата со лекот Маиметси и другите потенцијално сомнителни лекови треба да се прекине. Ако се потврди акутен панкреатит, терапијата со лекот Маиметси не треба повторно да се иницира. Потребна е претпазливост кај пациенти со историја на панкреатит.

Млечна ацидоза

Млечната ацидоза, која е ретка, но сериозна метаболна компликација, најчесто се појавува при акутно влошување на бубрежната функција или кардиореспираторна болест или сепса. Акумулацијата на метформин се појавува при акутно влошување на бубрежната функција и го зголемува ризикот од млечна ацидоза.

Во случај на дехидратација (силно повраќање, дијареја, треска или намален внес на течности), метформинот треба привремено да се прекине и треба да се препорача советување со здравствен работник.

Лековите коишто можат акутно да ја нарушат бубрежната функција (како што се антихипертензиви, диуретици и НСАИЛ) треба да се иницираат со претпазливост кај пациентите што се третираат со метформин. Останатите ризик фактори за појавата на млечна ацидоза се прекумерно консумирање алкохол, хепатална инсуфициенција, несоодветно контролиран дијабетес, кетоза, продолжен пост и било какви состојби поврзани со хипоксија, како и истовремена употреба на лекови што можат да предизвикаат млечна ацидоза (погледнете во точките 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или негувателите треба да бидат информирани за ризикот од млечна ацидоза. Млечната ацидоза се карактеризира со ацидотична диспнеа, болки во стомакот, мускулни грчеви, астенија и хипотермија проследени со кома. Доколку постои сомневање за симптомите, пациентот треба да престане со земањето на метформин и треба да побара итна медицинска помош. Дијагностичките лабораториски наоди се намалена pH вредност на крвта (<7,35), зголемени лактатни нивоа во плазмата (> 5 mmol/L) и зголемен анјонски јаз и сооднос лактат/пируват.

Пациенти со познато или суспектно митохондријално заболување

Кај пациенти со познато митохондријално заболување како што е синдром на Митохондријална Енцефалопатија со млечна ацидоза, и епизоди слични на удар (MELAS) и Наследен дијабетес по мајката и глувост (MIDD), не се препорачува метформин како резултат на ризикот од влошување на млечна ацидоза и невролошки компликации кои може да доведат до влошување на болеста.

Во случај на знаци и симптоми кои асоцираат на MELAS синдром или MIDD по земање на метформин, терапијата со метформин треба да се повлече веднаш и да се направи брза евалуација на дијагнозата.

Ренална функција

GFR треба да се процени пред започнување на терапијата и потоа на редовни интервали (погледнете во точка 4.2). Лекот Маиметси е контраиндициран кај пациенти со GFR <30 mL/min и треба привремено да се прекине за време на состојби со потенцијал за промена на бубрежната функција (погледнете во точка 4.3).

Хипогликемија

Пациентите кои го земаат лекот Маиметси во комбинација со сулфонилуреа или со инсулин може да бидат изложени на ризик од хипогликемија. Затоа, може да биде потребно намалување на дозата на сулфонилуреа или инсулин.

Хиперсензитивни реакции

Постојат постмаркетиншки извештаи за појава на сериозни хиперсензитивни реакции кај пациенти третирани со ситаглиптин. Овие реакции вклучуваат анафилакса, ангиоедем и ексфолијативни кожни состојби, вклучувајќи Стивенс-Џонсонов синдром. Почетокот на овие реакции бил забележан во текот на првите 3 месеци по започнувањето на терапијата, а некои случаи биле пријавени и по првата доза. Ако постои сомневање за хиперсензитивна реакција, терапијата со лекот Маиметси треба да се прекине. Треба да се проценат другите потенцијални причини за настанот и да се започне со алтернативна терапија за дијабетесот (погледнете во точка 4.8).

Булозен пемфигоид

Постојат постмаркетиншки извештаи за појава на булозен пемфигоид кај пациенти кои земале DPP-4 инхибитори, вклучувајќи го и ситаглиптин. Ако постои сомневање за булозен пемфигоид, терапијата со лекот Маиметси треба да се прекине.

Операција

Терапијата со лекот Маиметси мора да се прекине за време на операцијата што се врши под општа, спинална или епидурална анестезија. Терапијата не смее да продолжи се додека не изминат 48 часа од операцијата или продолжувањето на пероралната исхрана и под услов реналната функција повторно да биде проценета и да се утврди дека е стабилна.

Администрација на јодирано контрастно средство

Интраваскуларната администрација на јодирани контрастни средства може да доведе до контрастно предизвикана нефропатија, што доведува до акумулација на метформин и зголемен ризик од млечна ацидоза. Терапијата со лекот Маиметси треба да се прекине пред или за време на снимањето и не треба да се започне се додека не изминат 48 часа, под услов реналната функција повторно да биде проценета и да се утврди дека е стабилна (погледнете во точките 4.3 и 4.5).

Промена на клиничкиот статус на пациентите со претходно контролиран дијабетес тип 2

Пациент со дијабетес тип 2 кој претходно бил добро контролиран со лекот Маиметси, којшто ќе развие лабораториски аномалии или клиничка болест (особено нејасна и слабо дефинирана болест) треба да се процени навремено за докази за кетоацидоза или млечна ацидоза. Проверката треба да ги вклучи серумските електролити и кетони, гликоза во крвта и доколку е индицирано, нивоа на pH на крвта и нивоа на лактат, пируват и метформин. Ако се појави ацидоза од било каква форма, терапијата мора веднаш да се прекине и треба да се иницираат други соодветни корективни мерки.

Дефицит на Витамин B_{12}

Метформинот може да го намали нивото на витамин B_{12} во серумот. Ризикот за ниско ниво на витамин B_{12} се зголемува со дозата на метформин, времетраење на терапијата, и/или кај пациенти со ризик фактори за кои е познато дека предизвикуваат дефицит на витамин B_{12}. Во случај на сомнеж за дефицит на витамин B_{12} (како што е анемија или неуропатија), нивото на витамин B_{12} во серумот треба да се следи. Периодично следење на нивото на витамин B_{12} може да биде неопходно кај пациенти со ризик фактори за дефицит на витамин B_{12}. Терапијата со метформин треба да продолжи се додека се толерира и не е контраиндицирана и да се

овозможи соодветна корективна терапија за дефицит на витамин B_{12} во согласност со актуелните клинички водичи.

Лекот Маиметси содржи натриум
Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) на таблета, што во суштина значи дека е „без натриум“.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Истовремена администрација на повеќе дози на ситаглиптин (50 mg два пати на ден) и метформин (1.000 mg два пати на ден) не ја менува значајно фармакокинетиката ниту на ситаглиптин ниту на метформин кај пациенти со дијабетес тип 2.

Студии за фармакокинетска интеракција со лекот Маиметси не се извршени; Сепак, такви студии се спроведени со посебните активни супстанции, ситаглиптин и метформин.

Истовремена употреба што не се препорачува

Алкохол
Интоксикација со алкохол е поврзана со зголемен ризик од млечна ацидоза, особено во случаи на пост, неухранетост или ренално нарушување.

Јодирани контрастни средства
Терапијата со лекот Маиметси треба да се прекине пред или за време на снимањето и не треба да се започне се додека не изминат 48 часа, под услов реналната функција повторно да биде проценета и да се утврди дека е стабилна (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Комбинации за чијашто употреба се потребни мерки на претпазливост
Некои лекови можат негативно да и влијаат на бубрежната функција, што може да го зголеми ризикот од млечна ацидоза, на пр. НСАИЛ, вклучувајќи и селективни инхибитори на циклооксигеназа (COX) II, АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, особено диуретици на хенлеова петелка. Кога таквите производи се започнуваат или се користат во комбинација со метформин, потребно е внимателно следење на бубрежната функција.

Истовремената употреба на лекови кои се мешаат во вообичаените ренални тубуларни транспортни системи вклучени во бубрежната елиминација на метформин (на пр. органски катјонски транспортер-2 [OCT2] / инхибитори за истиснување на повеќе лекови и токсини [MATE] како што се ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин) може да ја зголеми системската изложеност на метформин и може да го зголеми ризикот од млечна ацидоза. Треба да се разгледаат придобивките и ризиците од истовремената употреба. Треба да се земат предвид внимателно следење на гликемиската контрола, прилагодување на дозата во рамките на препорачаното дозирање и промени во терапијата на дијабетесот кога овие лекови се администрираат заедно.

Глукокортикоидите (дадени по системски пат и локални патишта) бета-2-агонисти и диуретиците имаат внатрешна хипергликемична активност. Пациентот треба да биде информиран и треба да се врши почест мониторинг на гликозата во крвта, особено на почетокот на терапијата со овие лекови. Доколку е потребно, дозата на антихипергликемикот треба да се прилагоди за време на терапијата со другиот лек и при неговото прекинување.

АКЕ-инхибиторите може да ги намалат нивоата на гликоза во крвта. Доколку е потребно, дозата на антихипергликемикот треба да се прилагоди за време на терапијата со другиот лек и при неговото прекинување.

Дејства на други лекови врз ситаглиптин

In vitro и клиничките податоци што се опишани подолу сугерираат дека ризикот од клинички значајни интеракции поради истовремено администрираните лекови е низок.

In vitro студиите покажале дека примарниот ензим одговорен за ограничениот метаболизам на ситаглиптин е CYP3A4, со придонес од CYP2C8. Кај пациенти со нормална бубрежна функција, метаболизмот, вклучително и оној преку CYP3A4, игра само мала улога во клиренсот на ситаглиптин. Метаболизмот може да има позначајна улога во елиминацијата на ситаглиптин во услови на тешко ренално нарушување или бубрежна болест во завршна фаза (ESRD). Поради оваа причина, потентните инхибитори на CYP3A4 (т.е. кетоконазол, итраконазол, ритонавир, кларитромицин) може да ја променат фармакокинетиката на ситаглиптин кај пациентите со тешко ренално нарушување или ESRD. Не постои клиничка студија за проценка на дејството на потентните CYP3A4 инхибитори во услови на ренално нарушување.

In vitro транспортните студии покажале дека ситаглиптин е супстрат за p-гликопротеин и органскиот анјонски транспортер-3 (OAT3). Транспортот на ситаглиптин со посредство на OAT3 е инхибиран *in vitro* од страна на пробенецид, иако се смета дека има само мал ризик од клинички значајни интеракции. Истовремената администрација на инхибитори на OAT3 не била проценета *in vivo*.

Циклоспорин: Спроведена е една студија за да се процени влијанието на циклоспорин, потентен инхибитор на p-гликопротеин, врз фармакокинетиката на ситаглиптин. Истовремената администрација на единечна перорална доза на ситаглиптин од 100 mg и единечна перорална доза на циклоспорин од 600 mg, ги зголемила AUC и C_{max} на ситаглиптин за приближно 29% и 68%, соодветно. Овие промени во фармакокинетиката на ситаглиптин не се сметаат за клинички значајни. Реналниот клиренс на ситаглиптин не бил значително променет. Затоа, не се очекуваат значајни интеракции со други инхибитори на p-гликопротеин.

Дејства на ситаглиптин врз други лекови

Дигоксин: Ситаглиптин имал мало влијание врз концентрациите на дигоксин во плазмата. По администрација на доза на дигоксин од 0,25 mg заедно со доза на ситаглиптин од 100 mg дневно во текот на 10 дена, плазматската AUC на дигоксин се зголемила во просек за 11%, а плазматската C_{max} во просек за 18%. Не се препорачува прилагодување на дозата на дигоксин. Сепак, пациентите со ризик од појава на токсичност на дигоксин треба да се следат во овој поглед кога се администрираат истовремено ситаглиптин и дигоксин.

In vitro податоците сугерираат дека ситаглиптин не ги инхибира ниту индуцира изоензимите на CYP450. Во клиничките студии, ситаглиптин не ја променил значително фармакокинетиката на метформин, глибурид, симвастатин, розиглитазон, варфарин или пероралните контрацептиви, обезбедувајќи *in vivo* доказ за мала склоност за предизвикување на интеракции со супстрати за CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, и органскиот катјонски транспортер (OCT). Ситаглиптин може да биде благ инхибитор на p-гликопротеин *in vivo*.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Нема соодветни податоци за употребата на ситаглиптин кај бремени жени. Студиите кај животни покажале репродуктивна токсичност при високи дози на ситаглиптин (погледнете во точка 5.3).

Ограничената количина на податоци сугерира дека употребата на метформин кај бремени жени не е поврзана со зголемен ризик од вродени малформации. Студиите кај животни со метформин не укажуваат на штетни дејства во однос на бременоста, ембрионалниот или феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој (погледнете исто така во точка 5.3).

Лекот Маиметси не треба да се користи за време на бременоста. Доколку пациентката сака да забремени или пак се појави бременост, терапијата треба да се прекине и пациентката треба да

се префрли на терапија со инсулин што е можно поскоро.

Доење
Не се спроведени студии кај животни кои дојат со комбинацијата на активните супстанции на овој лек. Во студиите извршени со посебните активни супстанции, и ситаглиптин и метформин се излачуваат во млекото на стаорци во период на лактација. Метформин се излачува во мајчиното млеко во мали количини. Не е познато дали ситаглиптин се излачува во мајчиното млеко. Затоа лекот Маиметси не треба да се користи за време на доењето (погледнете во точка 4.3).

Плодност
Податоците за животните не укажуваат на несакано дејство од терапијата со ситаглиптин врз плодноста кај мажјаците и женките. Недостасуваат податоци за луѓето.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Лекот Маиметси нема никакво или има само занемарливо влијание врз способноста за возење и за ракување со машини. Сепак, при возењето или ракувањето со машини, треба да се земе во предвид дека при употребата на ситаглиптин била забележана појавата на вртоглавица и поспаност.

Покрај тоа, кога лекот Маиметси се користи во комбинација со сулфонилуреа или инсулин, пациентите треба да бидат предупредени во однос на ризикот од хипогликемија.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил
Нема спроведено терапевтски клинички студии со комбинацијата на ситаглиптин/ метформин, но сепак докажана е биоеквиваленција на комбинацијата на ситаглиптин/ метформин преку коадминистрацијата на ситаглиптин и метформин (погледнете во точка 5.2).
Пријавени се сериозни несакани реакции, вклучувајќи панкреатитис и хиперсензитивни реакции. Хипогликемијата била пријавена во комбинација со сулфонилуреа (13,8%) и инсулин (10,9%).

Ситаглиптин и метформин
Табеларен приказ на несакани реакции
Несаканите реакции се наведени подолу според MedDRA класата на системи на органи и фреквенцијата (Табела 1). Фреквенциите се дефинираат како: многу чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); помалку чести (≥ 1/1.000 до < 1/100); ретки (≥ 1/10.000 до < 1/1.000); многу ретки (< 1/10.000) и непознати (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци).

Табела 1. Фреквенција на несакани реакции идентификувани во плацебо-контролираните клинички студии со ситаглиптин и метформин како монотерапија и постмаркетиншкото искуство

Несакана реакција	**Фреквенција на несакана реакција**
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
тромбоцитопенија	ретки
Нарушувања на имунолошкиот систем	
хиперсензитивни реакции, вклучувајќи анафилактички одговори *,†	непозната фреквенција
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	
хипогликемија †	чести

Намалено ниво на витамин B_{12}/дефицит†	чести
Нарушувања на нервниот систем	
поспаност	помалку чести
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
интерстицијална белодробна болест *	непозната фреквенција
Гастроинтестинални нарушувања	
дијареја	помалку чести
гадење	чести
гасови	чести
констипација	помалки чести
болка во горниот дел на стомакот	помалку чести
повраќање	чести
акутен панкреатит *,†,‡	непозната фреквенција
фатален и нефатален хеморагичен и некротизирачки панкреатит *,†	непозната фреквенција
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
пруритус *	помалку чести
ангиоедем *,†	непозната фреквенција
осип *,†	непозната фреквенција
уртикарија *,†	непозната фреквенција
кожен васкулитис *,†	непозната фреквенција
ексфолијативни кожни состојби вклучувајќи Стивенс-Џонсонов синдром *	непозната фреквенција
булозен пемфигоид *	непозната фреквенција
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	
артралгија *	непозната фреквенција
мијалгија *	непозната фреквенција
болка во екстремитетот *	непозната фреквенција
болки во грбот *	непозната фреквенција
артропатија *	непозната фреквенција
Ренални и уринарни нарушувања	
нарушена ренална функција *	непозната фреквенција
акутна ренална инсуфициенција *	непозната фреквенција

* Несаканите реакции биле идентификувани од постмаркетиншкото следење

† **Погледнете во точка 4.4.**

‡ *Погледнете подолу за Студијата за кардиоваскуларна безбедност TECOS*

Опис на одредени несакани дејства

Некои несакани дејства биле забележани почесто во студиите за комбинираната употреба на ситаглиптин со други антидијабетични лекови, отколку во студиите што се извршени само со ситаглиптин и метформин. Тука се вклучени хипогликемија (со многу честа фреквенција при комбинација со сулфонилуреа и инсулин), констипација (честа појава при комбинација со сулфонилуреа), периферен едем (честа појава со пиоглитазон) и главоболка и сува уста (помалку честа појава со инсулин).

Ситаглиптин
Во студиите за монотерапија извршени само со доза на ситаглиптин од 100 mg еднаш дневно во споредба со плацебо, биле пријавени несакани реакции како што се главоболка, хипогликемија, констипација и вртоглавица.
Кај овие пациенти, несаканите дејства што биле пријавени, без оглед на каузалната поврзаност со лекот, што се појавиле кај најмалку 5% вклучуваат инфекција на горниот респираторен тракт и назофарингитис. Покрај тоа, остеоартритисот и болката во екстремитетите биле пријавени со помалку честа фреквенција (за > 0,5% повисока фреквенција кај корисниците на ситаглиптин отколку во контролната група).

Метформин
Во клиничките студии и постмаркетиншката употреба на метформин многу често била пријавена појавата на гастроинтестинални симптоми. Гастроинтестиналните симптоми како што се гадење, повраќање, дијареја, абдоминална болка и губење на апетитот се појавуваат најчесто за време на започнувањето на терапијата и спонтано се повлекуваат во повеќето случаи. Во дополнителните несакани реакции поврзани со метформин се вклучени метален вкус (често); млечна ацидоза, нарушувања на функцијата на црниот дроб, хепатитис, уртикарија, еритем и пруритус (многу ретко). Категориите на фреквенции се засноваат на информациите што се достапни од Збирниот извештај за особините на метформин што се користи во ЕУ.

Студија за кардиоваскуларна безбедност TECOS
Во испитувањето за проценка на кардиоваскуларните исходи со ситаглиптин (TECOS) биле вклучени 7.332 пациенти третирани со доза на ситаглиптин од 100 mg дневно (или 50 mg дневно ако почетниот eGFR бил ≥ 30 и < 50 ml/min/1.73 m^2) и 7.339 пациенти третирани со плацебо кај популацијата наменета за терапија. И двата третмани и биле додадени на вообичаената нега насочена кон регионалните стандарди за HbA_{1c} и КВ ризик фактори. Вкупната инциденца на сериозни несакани дејства кај пациентите кои примале ситаглиптин била слична на инциденцата кај пациентите кои примале плацебо.

Кај популацијата наменета за терапија, меѓу пациентите кои користеле инсулин и/или сулфонилуреа на почетокот, инциденцата на тешка хипогликемија била 2,7% кај пациентите третирани со ситаглиптин и 2,5% кај пациентите третирани со плацебо; Кај пациентите кои не користеле инсулин и/или сулфонилуреа на почетокот, инциденцата на тешка хипогликемија била 1,0% кај пациентите третирани со ситаглиптин и 0,7% кај пациентите третирани со плацебо. Инциденцата на потврдени настани на панкреатит од страна на независниот ревизиски комитет била 0,3% кај пациентите третирани со ситаглиптин и 0,2% кај пациентите третирани со плацебо.

Пријавување на несакани дејства
Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на корист наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата http://malmed.gov.mk/

4.9 Предозирање

За време на контролираните клинички студии кај здрави волонтери, биле администрирани единечни дози ситаглиптин до 800 mg. Минимално зголемување на QTc, кое не се смета за клинички значајно, било забележано во една студија со доза на ситаглиптин од 800 mg. Во клиничките студии нема искуство со дози повисоки од 800 mg. Во студиите со повеќекратни дози од фаза I, не биле забележани дозно поврзани клинички несакани реакции на ситаглиптин со дози до 600 mg дневно за периоди до 10 дена и дози од 400 mg дневно за периоди до 28 дена.

Големото предозирање со метформин (или постоечки ризици од млечна ацидоза) може да доведе до млечна ацидоза, за која е потребна итна медицинска помош и болничка терапија. Најефикасниот метод за отстранување на лактатот и метформинот е хемодијализа.

Во клиничките студии, биле отстранети приближно 13,5% од дозата во текот на 3-4 часовна сесија на хемодијализа. Продолжената хемодијализа може да се разгледа доколку е тоа клинички соодветно. Не е познато дали ситаглиптин може да се отстрани по пат на перитонеална дијализа.

Во случај на предозирање, треба да се применат вообичаените супортивни мерки, на пример, да се отстрани неапсорбираниот материјал од гастроинтестиналниот тракт, да се изврши клинички мониторинг (вклучително и електрокардиограм) и да се спроведе супортивна терапија доколку е потребно.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Лекови што се користат за дијабетес, Комбинации на перорални лекови за намалување на гликозата во крвта, АТС код: A10BD07.

Лекот е комбинација на два антихипергликемични лекови со комплементарни механизми на дејство за подобрување на гликемиската контрола кај пациенти со дијабетес тип 2: ситаглиптин, инхибитор на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4) и метформин хидрохлорид, член на класата на бигваниди.

Ситаглиптин
Механизам на дејство
Ситаглиптин фосфат е перорално активен, потентен и високо селективен инхибитор на ензимот дипептидил пептидаза 4 (DPP-4) за терапија на дијабетес тип 2. Инхибиторите на DPP-4 се класа на лекови кои дејствуваат како засилувачи на инкретин. Со инхибицијата на ензимот DPP-4, ситаглиптин ги зголемува нивоата на два познати активни инкретински хормони, пептид-1 сличен на глукагон (GLP-1) и инсулинотропен полипептид зависен од гликоза (GIP). Инкретините се дел од ендоген систем кој е вклучен во физиолошката регулација на хомеостазата на гликозата. Кога концентрациите на гликоза во крвта се нормални или покачени, GLP-1 и GIP ја зголемуваат синтезата на инсулин и ослободувањето од бета клетките на панкреасот. GLP-1 исто така ја намалува секрецијата на глукагон од алфа клетките на панкреасот, што доведува до намалување на производството на хепатална гликоза.
Кога нивото на гликоза во крвта е ниско, ослободувањето на инсулин не е засилено и лачењето на глукагон не е потиснато. Ситаглиптин е потентен и високо селективен инхибитор на ензимот DPP-4 и при терапевтски концентрации тој не ги инхибира тесно поврзаните ензими DPP-8 или DPP-9. Ситаглиптин се разликува во хемиската структура и фармаколошкото дејство од аналози на GLP-1, инсулин, сулфонилуреа или меглитиниди, бигваниди, агонисти на пероксизомен пролифератор-активиран гама рецептор (PPARγ), инхибитори на алфа-глукозидаза и аналози на амилин.

Во една дводневна студија кај здрави испитаници, ситаглиптин како монотерапија ја зголемил активната концентрација на GLP-1, додека метформин даден како монотерапија ги зголемил активните и вкупните концентрации на GLP-1 во слични обеми.
Истовремената администрација на ситаглиптин и метформин имала адитивно дејство на активните концентрации на GLP-1.
Ситаглиптин, но не и метформин, ги зголемил активните концентрации на GIP.

Клиничка ефикасност и безбедност
Генерално, ситаглиптин ја подобрува гликемиската контрола кога се користи како монотерапија или во комбинирана терапија.

Во клиничките испитувања, ситаглиптин како монотерапија ја подобрил гликемиската контрола со значително намалување на хемоглобинот A_{1c} (HbA_{1c}) и на гликозата на гладно и по јадење. Намалување на гликозата во плазмата на гладно (FPG) било забележано по 3 недели, првата временска точка во која бил измерен FPG. Забележаната инциденца на хипогликемија кај пациентите третирани со ситаглиптин е слична на онаа за плацебо. Телесната тежина не се зголемила од почетната фаза на терапијата со ситаглиптин. Биле забележани подобрувања во сурогат-маркерите на функцијата на бета клетките, вклучително и HOMA-β (Проценка на моделот на хомеостаза-β), соодносот на проинсулин и инсулин и мерките на реагирање на бета клетките од тестот за толеранција на оброкот со често земање на примероци.

Студии на ситаглиптин во комбинација со метформин

Во една 24-неделна, плацебо-контролирана клиничка студија за проценка на ефикасноста и безбедноста на додавањето на доза на ситаглиптин од 100 mg еднаш дневно на тековниот третман со метформин, ситаглиптин обезбедил значителни подобрувања во гликемиските параметри во споредба со плацебо. Промената од почетната телесна тежина била слична кај пациентите третирани со ситаглиптин во однос на плацебо. Во оваа студија била забележана слична инциденца на хипогликемија што била пријавена за пациентите третирани со ситаглиптин или плацебо.

Во една 24-неделна плацебо-контролирана факторска студија на почетна терапија, ситаглиптин 50 mg два пати на ден во комбинација со метформин (500 mg или 1000 mg два пати на ден) обезбедиле значителни подобрувања во гликемиските параметри во споредба со било која монотерапија. Намалувањето на телесната тежина со комбинацијата на ситаглиптин и метформин било слично на забележаното намалување со метформин како монотерапија или со плацебо; Не била забележана промена од почетната состојба кај пациенти третирани само со ситаглиптин. Инциденцата на хипогликемија била слична кај третираните групи.

Студија на ситаглиптин во комбинација со метформин и сулфонилуреа

Една 24-неделна плацебо-контролирана студија била дизајнирана за да се процени ефикасноста и безбедноста на ситаглиптин (100 mg еднаш дневно) додаден на глимепирид (сам или во комбинација со метформин). Додавањето на ситаглиптин на глимепирид и метформин овозможило значително подобрување на гликемиските параметри. Пациентите третирани со ситаглиптин имале скромно зголемување на телесната тежина (+1,1 kg) во споредба со оние кои биле третирани со плацебо.

Студија на ситаглиптин во комбинација со метформин и PPARγ агонист

Една 26-неделна плацебо-контролирана студија била дизајнирана за да се процени ефикасноста и безбедноста на ситаглиптин (100 mg еднаш дневно) додаден на комбинацијата на пиоглитазон и метформин. Додавањето на ситаглиптин на пиоглитазон и метформин овозможило значително подобрување на гликемиските параметри. Промената од почетната телесна тежина била слична кај пациентите третирани со ситаглиптин и плацебо. Инциденцата на хипогликемија била слична и кај пациентите третирани со ситаглиптин и кај пациентите третирани со плацебо.

Студија на ситаглиптин во комбинација со метформин и инсулин

Една 24-неделна плацебо-контролирана студија била дизајнирана за да се процени ефикасноста и безбедноста на ситаглиптин (100 mg еднаш дневно) додаден на инсулин (со стабилна доза најмалку 10 недели) со или без метформин (најмалку 1500 mg). Кај пациенти кои земале претходно мешан инсулин, просечната дневна доза била 70,9 U/ден. Кај пациенти кои земале чист инсулин (со средно/долготрајно дејство), просечната дневна доза била 44,3 U/ден. Податоците за 73% од пациентите кои земале метформин се претставени во Табела 2. Додавањето на ситаглиптин на инсулин обезбедило значително подобрување на гликемиските параметри. Немало значајна промена од почетната телесна тежина кај ниту една група.

Табела 2: Резултати за HbA_{1c} во плацебо-контролираните студии со комбинирана

терапија на ситаглиптин и метформин*

Студија	Средна почетна вредност HbA_{1c} (%)	Средна промена од почетната HbA_{1c} (%)	Плацебо-корегирана средна промена во HbA_{1c} (%) (95% CI)
Ситаглиптин 100 mg еднаш дневно додаден на тековната терапија со метформин ‖ (N = 453)	8,0	-0,7 †	-0,7 †, ‡ (-0,8, -0,5)
Ситаглиптин 100 mg еднаш дневно додаден на тековната терапија со глимепирид + метформин ‖ (N = 115)	8,3	-0,6 †	-0,9 †, ‡ (-1.1, -0.7)
Ситаглиптин 100 mg еднаш дневно додадена на тековната терапија со пиоглитазон + метформин ¶ (N = 152)	8,8	-1,2 †	-0,7 †, ‡ (-1,0, -0,5)
Ситаглиптин 100 mg еднаш дневно додадени на тековните инсулин + метформин терапија ‖ (N = 223)	8,7	-0,7 §	-0,5 §, ‡ (-0,7, -0,4)
Почетна терапија (двапати дневно) ‖: Ситаглиптин 50 mg + метформин 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4 †	-1,6 †, ‡ (-1,8, -1,3)
Почетна терапија (двапати дневно) ‖ : Ситаглиптин 50 mg + метформин 1000 mg (N = 178)	8,8	-1,9 †	-2,1 †, ‡ (-2,3, -1,8)

* Популација на сите третирани пациенти (анализа на популација наменета за терапија).
† Методот на најмалку квадрати значи прилагодено за претходниот статус на антихипергликемична терапија и почетната вредност.
‡ p <0,001 во споредба со плацебо или плацебо + комбинирана терапија.
‖ HbA_{1c} (%) на 24-та недела.
HbA_{1c} (%) на 26-та недела.
¶ Методот на најмалку квадрати значи прилагодено за употребата на инсулин при Посета 1 (претходно растворен наспроти нерастворен [со средно или долготрајно дејство]) и почетната вредност.

Во една 52-неделна студија, за споредување на ефикасноста и безбедноста на додавањето на доза на ситаглиптин од 100 mg еднаш дневно или глипизид (сулфонилуреа) кај пациенти со несоодветна гликемиска контрола на монотерапија со метформин, ситаглиптин бил сличен на глипизид во намалувањето на HbA_{1c} (-0,7% просечна промена од почетната вредност на 52-та недела, со почетна HbA_{1c} од приближно 7,5% кај двете групи). Средната доза на глипизид што била користена во компараторната група била 10 mg дневно со приближно 40% од пациентите на кои им била потребна доза на глипизид од ≤ 5 mg/ден во текот на целата студија. Сепак, повеќе пациенти од групата третирана со ситаглиптин ја прекинале студијата поради недостаток на ефикасност отколку во групата третирана со глипизид. Пациентите третирани со ситаглиптин покажале значително средно намалување на почетната телесна тежина (-1,5 kg) во споредба со значително зголемување на телесната тежина кај пациентите на кои им бил даван

глипизид (+1,1 kg). Во оваа студија, соодносот на проинсулин и инсулин, маркер на ефикасноста на синтезата и ослободувањето на инсулин, се подобрил со ситаглиптин и се влошил со терапијата со глипизид. Инциденцата на хипогликемија во групата третирана со ситаглиптин (4,9%) била значително пониска од инциденцата во групата третирана со глипизид (32,0%).

Една 24-неделна плацебо-контролирана студија со учество на 660 пациенти била дизајнирана за да се процени ефикасноста на штедењето на инсулин и безбедноста на ситаглиптин (доза од 100 mg еднаш дневно), додаден на инсулин гларгин со или без метформин (најмала доза од 1500 mg) за време на интензивирањето на инсулинската терапија. Кај пациентите што земале метформин, почетната HbA_{1c} била 8,70% и почетната доза на инсулин била 37 IU/ден. На пациентите им било советувано да ја титрираат својата доза на инсулин гларгин врз основа на вредностите на гликозата на гладно. Кај пациентите што земале метформин, на 24-та недела, зголемувањето на дневната доза на инсулин било 19 IU/ден кај пациентите третирани со ситаглиптин и 24 IU/ден кај пациентите третирани со плацебо. Намалувањето на HbA_{1c} кај пациентите третирани со ситаглиптин, метформин и инсулин било -1,35% во споредба со -0,90% кај пациентите третирани со плацебо, метформин и инсулин, со разлика од -0,45% [95% CI: -0,62, -0,29]. Инциденцата на хипогликемија била 24,9% кај пациентите третирани со ситаглиптин, метформин и инсулин и 37,8% кај пациентите третирани со плацебо, метформин и инсулин. Разликата главно се должела на поголемиот процент на пациенти во плацебо групата кои доживеале 3 или повеќе епизоди на хипогликемија (9,1 наспроти 19,8%). Немало разлика во инциденцата на тешка хипогликемија.

Метформин

Механизам на дејство
Метформин е бигуанид со антихипергликемични дејства, кој ја намалува и базалната и гликозата во плазмата после јадење. Не стимулира лачење на инсулин и затоа не предизвикува хипогликемија.

Метформин може да дејствува преку три механизми:
- со намалување на производството на хепатална гликоза со инхибиција на гликонеогенезата и гликогенолизата
- во мускулите, со скромно зголемување на чувствителноста на инсулин, преку подобрување на преземањето и искористеноста на периферната гликоза
- со одложување на интестиналната апсорпција на гликозата.

Метформин ја стимулира интрацелуларната синтеза на глукоген дејствувајќи врз глукоген синтазата. Метформин го зголемува капацитетот за транспорт на специфични видови на мембрански гликозни транспортери (GLUT-1 и GLUT-4).

Клиничка ефикасност и безбедност
Кај луѓето, независно од неговото дејство врз гликемијата, метформинот има поволни дејства врз метаболизмот на липидите. Тоа е докажано за терапевтските дози во контролирани, среднорочни или долготрајни клинички студии: метформин ги намалува нивоата на вкупен холестерол, LDLc и триглицериди.

Во една проспективна рандомизирана студија (UKPDS) била утврдена долготрајната корист од интензивната контрола на гликозата во крвта кај дијабетес тип 2. Анализата на резултатите за пациентите со прекумерна телесна тежина третирани со метформин по неуспехот на диетата како единствена мерка покажала:
- значително намалување на апсолутниот ризик од било каква компликација поврзана со дијабетесот во групата третирана со метформин (29,8 настани/1.000 пациент-години) наспроти диетата како единствена мерка (43,3 настани/1.000 пациент/години), p = 0,0023 и наспроти комбинираните групи на монотерапија со сулфонилуреа и инсулин (40,1 настан/1000 пациент-години), p = 0,0034

- значително намалување на апсолутниот ризик од било каква смртност поврзана со дијабетес: метформин 7,5 настани/1.000 пациент-години, диета како единствена мерка 12,7 настани/1.000 пациент-години, p = 0,017
- значително намалување на апсолутниот ризик од севкупна смртност: метформин 13,5 настани/1.000 пациент-години наспроти диета како единствена мерка 20,6 настани/1.000 пациент-години, (p = 0,011) и наспроти комбинираните групи на монотерапија со сулфонилуреа и инсулин 18,9 настани/1.000 пациент-години (p = 0,021)
- значително намалување на апсолутниот ризик од миокарден инфаркт: метформин 11 настани/1.000 пациент-години, диета како единствена мерка 18 настани/1.000 пациент-години, (p = 0,01).

TECOS е една рандомизирана студија кај 14.671 пациент во популацијата наменета за терапија со HbA_{1c} од ≥6,5-8,0% со утврдена КВ болест кои примале ситаглиптин (7.332) со доза од 100 mg дневно (или 50 mg дневно ако почетната eGFR била ≥ 30 и <50 mL/min/1.73 m^2) или плацебо (7.339) додадени на вообичаената нега насочена кон достигнување на регионалните стандарди за HbA_{1c} и КВ ризик фактори. Пациентите со eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 не требало да се запишат во студијата. Популацијата во студијата опфатила 2.004 пациенти на возраст од ≥ 75 години и 3.324 пациенти со ренално нарушување (eGFR <60 mL/min/1.73 m^2).

Во текот на студијата, вкупната проценета просечна (SD) разлика во HbA_{1c} помеѓу групата третирана со ситаглиптин и плацебо била 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32, -0,27); p <0,001.

Примарната кардиоваскуларна крајна цел била збир од првата појава на кардиоваскуларна смрт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален мозочен удар или хоспитализација заради нестабилна ангина. Во секундарните кардиоваскуларни крајни цели биле вклучени првата појава на кардиоваскуларна смрт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален мозочен удар; прва појава на одделни компоненти на примарниот збир; смртност поради сите причини; и хоспитализација заради конгестивна срцева слабост.

По просечното следење од 3 години, ситаглиптин, кога се користи како додаток на вообичаената нега, не го зголемил ризикот од поголеми несакани кардиоваскуларни настани или ризикот од хоспитализација заради срцева слабост во споредба со вообичаената нега без ситаглиптин кај пациенти со дијабетес тип 2 (Табела 3)

Табела 3. Стапки на композитни кардиоваскуларни исходи и клучни секундарни исходи

	Ситаглиптин 100 mg		**Плацебо**		**Стапка на опасност (95% CI)**	**p-вредност †**
	N (%)	**Стапка на инциденца на 100 пациент-години ***	**N (%)**	**Стапка на инциденца на 100 пациент-години ***		
Анализа кај популацијата наменета за терапија						
Број на пациенти	**7.332**		**7.339**			
Примарна композитна крајна цел (кардиоваскуларна смрт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален мозочен удар или хоспитализација заради нестабилна ангина)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	<0,001
Секундарна композитна крајна цел						

(кардиоваскуларна смрт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален мозочен удар)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	<0,001
Секундарен исход						
Кардиоваскуларна смрт	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Сите миокардни инфаркти (фатални и нефатални)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Сите мозочни удари (фатални и нефатални)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Хоспитализација заради нестабилна ангина	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Смрт поради било која причина	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Хоспитализација заради срцева слабост ‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

* Стапката на инциденца на 100 пациент-години се пресметува како 100 × (вкупен број на пациенти со ≥ 1 настан за време на соодветен период на изложеност по вкупно време на следење на пациентот)

† Врз основа на модел на Кокс стратификуван по региони. За композитните крајни цели, p-вредностите одговараат на тест за неинфериорност каде што е потребно да се докаже дека стапката на опасност е помала од 1.3. За сите други крајни цели, p-вредностите одговараат на тестот за разликите во стапките на опасност.

‡ Анализата на хоспитализацијата заради срцева слабост била прилагодена според историјата на срцева слабост на почетокот.

Педијатрсиска популација

Европската агенција за лекови ја укина обврската за доставување на резултатите од студиите со референтниот лек што содржи ситаглиптин и метформин хидрохлорид кај сите подгрупи на детска популација со дијабетес мелитус тип 2 (погледнете во точка 4.2 за информации за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетика

Ситаглиптин/метформин

Студијата за биоеквивалентност кај здрави испитаници покажала дека таблетите што ја содржат комбинацијата на ситаглиптин и метформин хидрохлорид се биоеквивалентни на истовремената администрација на ситаглиптин фосфат и метформин хидрохлорид дадени преку посебни таблети.

Следните сознанија ги отсликуваат фармакокинетските својства на одделните активни супстанции на лекот Маиметси.

Ситаглиптин

Апсорпција

После перорална администрација на доза од 100 mg кај здрави испитаници, ситаглиптин брзо се апсорбира, при што максималните концентрации во плазмата (просечно T_{max}) се појавуваат 1 до 4 часа по дозата, просечната плазматска AUC на ситаглиптин била 8,52 μM•hr, C_{max} била 950 nM. Апсолутната биорасположивост на ситаглиптин изнесува приближно 87%. Поради тоа што истовремената администрација на високо калоричен оброк со ситаглиптин немала никакво влијание врз фармакокинетиката, ситаглиптин може да се администрира со или без храна.

Плазматската AUC на ситаглиптин се зголемила на пропорционален начин.

Пропорционалноста на дозата не е утврдена за C_{max} и C_{24hr} (C_{max} се зголемила повеќе од дозно-пропорционално и C_{24hr} се зголемила помалку од дозно-пропорционално).

Дистрибуција
Средниот волумен на дистрибуција во стабилна состојба по единечна интравенозна доза на ситаглиптин од 100 mg кај здрави испитаници е приближно 198 литри. Процентот на ситаглиптин што е реверзибилно врзан за плазматските протеини е мал (38%).

Биотрансформација
Ситаглиптин првенствено се елиминира во непроменета форма преку урината, а метаболизмот е патот со помало учество во елиминацијата. Приближно 79% од дозата на ситаглиптин се излачува во непроменета форма во урината.

По перорална доза на [^{14}C] радиоактивно означен ситаглиптин, приближно 16% од радиоактивната доза се излачува во форма на метаболити на ситаглиптин. Откриени се шест метаболити на нивоа на траги, и тие не се очекува дека ќе и придонесат за инхибиторната активност на ситаглиптин врз плазматската DPP-4. *In vitro* студиите покажале дека примарниот ензим одговорен за ограничениот метаболизам на ситаглиптин е CYP3A4, со придонес на CYP2C8.

In vitro податоците покажале дека ситаглиптин не е инхибитор на CYP изозимите CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 или 2B6 и не е индуктор на CYP3A4 и CYP1A2.

Елиминација
По администрација на перорална доза на [^{14}C] ситаглиптин кај здрави индивидуи, приближно 100% од администрираната радиоактивна доза била елиминирана преку изметот (13%) или урината (87%) во рок од една недела по дозирањето. Очигледниот полуживот на елиминација $t_{1/2}$ по перорална доза на ситаглиптин од 100 mg изнесува приближно 12,4 часа. При повеќекратни дози ситаглиптин се акумулира само минимално. Реналниот клиренс изнесува приближно 350 ml/min.

Елиминацијата на ситаглиптин се врши првенствено преку ренална екскреција и вклучува активна тубуларна секреција. Ситаглиптин е супстрат за човечкиот органски анјонски транспортер-3 (hOAT-3), кој може да биде вклучен во реналната елиминација на ситаглиптин. Клиничката важност на hOAT-3 во транспортот на ситаглиптин не е утврдена. Ситаглиптин е исто така супстрат за p-гликопротеин, кој исто така може да биде вклучен во посредувањето на реналната елиминација на ситаглиптин. Сепак, циклоспорин, инхибитор на p-гликопротеин, не го намалил реналниот клиренс на ситаглиптин. Ситаглиптин не е супстрат за транспортерите OCT2 или OAT1 или PEPT1/2. *In vitro*, ситаглиптин не го инхибира OAT3 (IC50=160 μM) или транспортот посредуван од p-гликопротеин (до 250 μM) при терапевтски значајни концентрации во плазмата. Во една клиничка студија ситаглиптин имал мало влијание врз плазматските концентрации на дигоксин , што укажува на тоа дека ситаглиптин може да биде благ инхибитор на p-гликопротеин.

Карактеристики кај посебни групи на пациенти
Фармакокинетиката на ситаглиптин била генерално слична кај здрави испитаници и кај пациенти со дијабетес тип 2.

Ренално нарушување
Спроведена е една отворена студија со единечна доза за да се процени фармакокинетиката на намалената доза на ситаглиптин (50 mg) кај пациенти со различен степен на хронично бубрежно нарушување во споредба со нормалните здрави испитаници од контролната група. Студијата вклучувала пациенти со лесно, умерено и тешко ренално нарушување, како и пациенти со ESRD на хемодијализа. Покрај тоа, ефектите на реналното нарушување врз фармакокинетиката на ситаглиптин кај пациенти со дијабетес тип 2 и лесна, умерена или тешка ренална инсуфициенција (вклучително и ESRD) биле проценети со употреба на

фармакокинетски анализи на популацијата.

Во споредба со нормалните здрави испитаници од контролната група, плазматската AUC на ситаглиптин се зголемила за приближно 1,2 пати и 1,6 пати кај пациенти со лесно ренално нарушување (GFR $\geq$ 60 до < 90 ml/min) и пациенти со умерено ренално нарушување (GFR $\geq$ 45 до < 60 ml/min), соодветно. Поради тоа што зголемувањата од овој степен не се клинички релевантни, кај овие пациенти не е потребно прилагодување на дозата.

Плазматската AUC на ситаглиптин се зголемила за приближно 2 пати кај пациенти со умерено ренално нарушување (GFR $\geq$ 30 до <45 ml/min) и за приближно 4 пати кај пациенти со тешка ренална инсуфициенција (GFR <30 ml/min), вклучително и кај пациенти со ESRD на хемодијализа. Ситаглиптин се отстранува во скромни количини со хемодијализа (13,5% во текот на 3-4 часовна сесија на хемодијализа, почнувајќи 4 часа по дозата).

<u>Хепатално нарушување</u>
Не е потребно прилагодување на дозата на ситаглиптин за пациенти со лесно или умерено хепатално нарушување (Child-Pugh резултат $\leq$ 9). Нема клиничко искуство кај пациенти со тешко хепатално нарушување (Child-Pugh резултат > 9). Сепак, поради тоа што ситаглиптин првенствено се елиминира ренално, не се очекува дека тешкото хепатално нарушување може да и влијае на фармакокинетиката на ситаглиптин.

<u>Постари лица</u>
Не е потребно прилагодување на дозата врз основа на возраста. Возраста немала клинички значајно влијание врз фармакокинетиката на ситаглиптин врз основа на популациската фармакокинетска анализа на податоците од I и II фаза. Постарите лица (65-80 години) имале за приближно 19% повисоки концентрации на ситаглиптин во плазмата, во споредба со помладите испитаници.

<u>Педијатриска популација</u>
Не се спроведени студии со ситаглиптин кај педијатриски пациенти.

<u>Карактеристики на останати групи на пациенти</u>
Не е потребно прилагодување на дозата врз основа на полот, расата или индексот на телесна маса (BMI). Овие карактеристики немале клинички значајно влијание врз фармакокинетиката на ситаглиптин врз основа на збирната анализа на фармакокинетските податоци од I фаза и фармакокинетската популациска анализа на податоците од I и II фаза.

Метформин
<u>Апсорпција</u>
По перорална доза на метформин, T_{max} се постигнува за 2,5 ч. Апсолутната биорасположивост на таблетата метформин од 500 mg е приближно 50-60% кај здрави испитаници. По перорална доза, неапсорбираниот дел од лекот што може да се пронајде во изметот е 20-30%.

По перорална администрација, апсорпцијата на метформин е заситена и нецелосна. Се претпоставува дека фармакокинетиката на апсорпцијата на метформин е нелинеарна. При вообичаените дози на метформин и распоредот на дозирање, стабилните концентрации во плазмата се постигнуваат во рок од 24-48 часа и генерално изнесуваат помалку од 1 μg/mL. Во контролираните клинички студии, максималните плазматски нивоа на метформин (C_{max}) не надминуваат 5 μg/mL, дури и при максимални дози.

Храната го намалува обемот на апсорпција и малку ја одложува апсорпцијата на метформин. По администрација на доза од 850 mg, била забележана 40% помала максимална плазматска концентрација, 25% намалување на AUC и 35 минутно продолжување на времето до максимална плазматска концентрација. Клиничкото значење на ова намалување не е познато.

<u>Дистрибуција</u>

Врзувањето за плазматските протеините е занемарливо. Метформин се дистрибуира во еритроцитите. Максималната концентрација во крвта е пониска од максималата плазматска концентрација и се појавува приближно во исто време. Црвените крвни клетки најверојатно претставуваат секундарна област на дистрибуција. Просечната Vd се движи помеѓу 63 - 276 L.

Биотрансформација
Метформин се излачува во непроменета форма во урината. Не се идентификувани метаболити кај луѓето.

Елиминација
Реналниот клиренс на метформин изнесува > 400 mL/min, што укажува на тоа дека метформинот се елиминира по пат на гломеруларна филтрација и тубуларна секреција. По перорална доза, очигледниот полуживот на елиминацијата е приближно 6,5 часа. Кога е нарушена бубрежната функција, реналниот клиренс се намалува пропорционално на клиренсот на креатинин и со тоа се продолжува полуживотот на елиминацијата, што доведува до зголемени нивоа на метформин во плазмата.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Не се спроведени студии кај животни со лекот Маиметси.

Во 16-неделни студии во кои кучињата биле третирани или само со метформин или со комбинацијата на метформин и ситаглиптин, не била забележана дополнителна токсичност на комбинацијата. NOEL (нивото при кое не се забележува дејство) во овие студии било забележано при изложеност на ситаглиптин што била за приближно 6 пати поголема од човечката изложеност и при изложеност на метформин што била за приближно 2,5 пати поголема од човечката изложеност.

Следните податоци претставуваат наоди од студиите што биле извршени со ситаглиптин или метформин како монотерапии.

Ситаглиптин
Реналната и хепаталната токсичност била забележана кај глодарите со вредности на системска изложеност што биле за 58 пати повисоки од нивото на изложеност кај луѓето, додека нивото на немање на дејство било откриено при 19-кратно повисока изложеност од нивото на изложеност кај луѓето. Абнормалности на забите секачи биле забележани кај стаорци на ниво на изложеност што било за 67 пати поголемо од нивото на клиничка изложеност; нивото на немање на дејство за овој наод било за 58 пати поголемо, врз основа на 14-неделната студија кај стаорци. Значењето на овие наоди за луѓето не е познато. Минливи физички знаци поврзани со третманот, од кои некои сугерираат нервна токсичност, како што се дишење со отворена уста, саливација, бела пенеста емеза, атаксија, треперење, намалена активност и/или свиткано држење на телото биле забележани кај кучиња на ниво на изложеност што било за приближно 23 пати поголемо од нивото на клиничка изложеност. Покрај тоа, многу мала до мала дегенерација на скелетните мускули, исто така, била забележана хистолошки, со дози што резултираат со системско ниво на изложеност што е за приближно 23 пати повисоко од нивото на изложеност кај луѓето. Нивото на немање на дејство за овие наоди било откриено при изложеност што била за 6 пати повисока од нивото на клиничка изложеност.

Во претклинички студии не било докажано дека ситаглиптин е генотоксичен. Ситаглиптин не бил канцероген кај глувците. Кај стаорци, имало зголемена инциденца на хепатални аденоми и карциноми при нивоа на системска изложеност што биле за 58 пати повисоки од нивото на изложеност кај луѓето. Поради тоа што било утврдено дека хепатотоксичноста е во корелација со индукцијата на хепатална неоплазија кај стаорци, оваа зголемена инциденца на хепатални тумори кај стаорци веројатно се должи на хроничната хепатална токсичност на оваа висока доза. Поради високата безбедносна маргина (19 пати повисока за нивото на немање на дејство во овој случај), овие неопластични промени не се сметаат за релевантни за состојбата кај

луѓето.

Кај мажјаци и женки стаорци на кои им бил даван ситаглиптин пред и за време на парењето, не биле забележани несакани дејства врз плодноста.

Во една студија за пред/постнатален развој спроведена кај стаорци, ситаглиптин не предизвикал несакани реакции.

Во студиите за репродуктивна токсичност била забележана малку зголемена инциденца на лезии на феталните ребра (отсутни, хипопластични и брановидни ребра) поврзани со терапијата, кај потомството на стаорците при нивоа на системска изложеност што биле за повеќе од 29 пати повисоки од нивото на изложеност кај луѓето. Токсичноста кај мајката била забележана кај зајаци, при нивоа што биле за повеќе од 29 пати повисоки од нивото на изложеност кај луѓето. Поради високите безбедносни маргини, овие наоди не укажуваат на значаен ризик за репродукцијата кај луѓето. Ситаглиптин се излачува во значителни количини во млекото на стаорци во период на лактација (соодност млеко/плазма: 4:1).

Метформин
Предклиничките податоци за метформин не укажуваат на посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност на повторени дози, генотоксичност, канцероген потенцијал и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата
повидон
микрокристална целулоза
манитол
натриум лаурилсулфат
магнезиум стеарат

Филм-обвивка
хипромелоза
титаниум диоксид (E171)
талк
пропилен гликол
црвен железо оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Да се чува на температура до 30°C.
Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

6.5 Природа и содржина на пакување

Блистер (PVC/PE/PVDC/PE/PVC//Alu), календарско пакување: 56 филм-обложени таблети, во

кутија.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување

Без посебни услови за отстранување.
Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

50 mg/850 mg филм-обложени таблети: 11-6883/1
50 mg/1000 mg филм-обложени таблети: 11-6884/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

14.07.2022

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули 2025