

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Maysiglu – Маисиглу 50 mg филм-обложени таблети
Maysiglu – Маисиглу 100 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Маисиглу филм-обложени таблети 50 mg

Секоја филм-обложена таблета содржи 50 mg ситаглиптин.

Маисиглу филм-обложени таблети 100 mg

Секоја филм-обложена таблета содржи 100 mg ситаглиптин.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети (таблети).

Маисиглу филм-обложени таблети 50 mg

Светло портокалови, тркалезни, биконвексни, филм-обложени таблети со разделна линија на едната страна на таблетата. Таблетата има ознака К на едната страна од разделната линија и ознака 50 на другата страна од разделната линија (дијаметар од приближно 9 mm, дебелина 2,8 - 3,8 mm).

Таблетата може да се подели на две еднакви дози.

Маисиглу филм-обложени таблети 100 mg

Кафено портокалови, тркалезни, биконвексни, филм-обложени таблети со разделна линија на едната страна на таблетата. Таблетата има ознака К на едната страна од разделната линија и ознака 100 на другата страна од разделната линија (дијаметар од приближно 11 mm, дебелина 3,3 - 4,5 mm).

Таблетата може да се подели на две еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Кај возрасни пациенти со дијабетес мелитус тип 2, лекот Маисиглу е индициран за подобрување на гликемиската контрола:

како монотерапија

- кај пациенти кои се контролираат несоодветно само со диета и вежби и кај кои метформинот е несоодветен поради контраиндикации или нетолеранција.

како двојна перорална терапија во комбинација со

- метформин кога диетата и вежбите заедно со монотерапијата со метформин не обезбедуваат соодветна контрола на гликемијата.
- сулфониуреа кога диетата и вежбите заедно со максимално толерираната доза на сулфониуреа, не обезбедуваат соодветна гликемска контрола и кога метформинот е несоодветен поради контраиндикации или нетолеранција.



- агонист на пероксизомен пролифератор-активиран гама рецептор (PPAR γ) (на пример, тиазолидинедион) кога употребата на PPAR γ агонист е соодветна и кога диетата и вежбите заедно со PPAR γ агонист сами по себе не обезбедуваат соодветна контрола на гликемијата.

како тројна перорална терапија во комбинација со

- сулфонилуреа и метформин кога диетата и вежбите заедно со двојната терапија со овие лекови не обезбедуваат соодветна контрола на гликемијата.
- PPAR γ агонист и метформин кога употребата на PPAR γ агонист е соодветна и кога диетата и вежбите заедно со двојната терапија со овие лекови не обезбедуваат соодветна контрола на гликемијата.

Лекот Маисиглу е индициран и како додаток на инсулин (со или без метформин) кога диетата и вежбите заедно со стабилна доза на инсулин не обезбедуваат соодветна гликемиска контрола.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дозата на ситаглиптин е 100 mg еднаш дневно. Кога се користи во комбинација со метформин и/или PPAR γ агонист, треба да се задржи дозата на метформинот и/или PPAR γ агонистот, а истовремено да се администрира и лекот Маисиглу.

Кога лекот Маисиглу се користи во комбинација со сулфонилуреа или со инсулин, може да се земе предвид помала доза на сулфонилуреа или инсулин за да се намали ризикот од појава на хипогликемија (погледнете во точка 4.4).

Доколку се пропушти доза на лекот Маисиглу, таа треба да се земе веднаш штом пациентот ќе се сети. Во еден ист ден не треба да се зема двојна доза.

Посебни популации

Ренално нарушување

Кога се разгледува употребата на ситаглиптин во комбинација со друг антидијабетик, треба да се проверат условите за неговата употреба кај пациенти со ренално нарушување.

Кај пациенти со лесно ренално нарушување (стапка на гломеруларна филтрација [GFR] ≥ 60 до < 90 ml/min), не е потребно прилагодување на дозата.

Кај пациенти со умерено ренално нарушување (GFR ≥ 45 до < 60 ml/min), не е потребно прилагодување на дозата.

Кај пациенти со умерено ренално нарушување (GFR ≥ 30 до < 45 ml/min), дозата на лекот Маисиглу е 50 mg еднаш дневно.

Кај пациенти со тешко ренално нарушување (GFR ≥ 15 до < 30 ml/min) или со бубрежна болест во завршна фаза (ESRD) (GFR < 15 ml/min), вклучувајќи ги и оние на кои им е потребна хемодијализа или перитонеална дијализа, дозата на лекот Маисиглу е 25 mg еднаш дневно. Терапијата може да се администрира без оглед на времето на дијализа.

Поради тоа што постои прилагодување на дозата врз основа на бубрежната функција, се препорачува проценка на бубрежната функција пред почетокот на терапијата со лекот Маисиглу и на периодични интервали подоцна.

Хепатално нарушување



Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно до умерено нарушување на црниот дроб. Ситаглиптин не е проучен кај пациенти со тешко нарушување на црниот дроб и затоа потребна е претпазливост (погледнете во точка 5.2).

Сепак, поради тоа што ситаглиптин првенствено се елиминира по реналниот пат, тешкото хепатално нарушување не се очекува дека ќе и влијае на фармакокинетиката на ситаглиптин.

Постари лица

Не е потребно прилагодување на дозата врз основа на возраста.

Педијатриска популација

Ситаглиптин не треба да се употребува кај деца и адолесценти на возраст од 10 до 17 години поради недоволна ефикасност. Моментално достапните податоци се опишани во точка 4.8, 5.1, и 5.2. Употребата на ситаглиптин не е проучена кај педијатриски пациенти под 10 годишна возраст.

Начин на администрација

За перорална употреба. Голтнете ги таблетите со чаша вода. Лекот Маисиглу може да се зема со или без храна.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција или на било кој од ексципиентите наведени во точка 6.1.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Општо

Лекот Маисиглу не треба да се користи кај пациенти со дијабетес тип 1 или за лекување 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 супортивна терапија), но биле забележани и многу ретки случаи на некротизирачки или хеморагичен панкреатит и/или смрт. Ако постои сомневање за панкреатит, терапијата со лекот Маисиглу и другите потенцијално сомнителни лекови треба да се прекине. Ако се потврди акутен панкреатит, терапијата со лекот Маисиглу не треба повторно да се иницира. Потребна е претпазливост кај пациенти со историја на панкреатит.

Хипогликемија кога се користи во комбинација со други антихипергликемични лекови

Во клиничките испитувања на ситаглиптин како монотерапија и како дел од комбинирана терапија со лекови за кои не е познато дека предизвикуваат хипогликемија (т.е. метформин и/или PPAR γ агонист), стапките на хипогликемија што биле пријавени за ситаглиптин биле слични на стапките кај пациентите кои земале плацебо. Хипогликемијата била забележана кога се користел ситаглиптин во комбинација со инсулин или сулфониуреа. Затоа, за да се намали ризикот од хипогликемија, може да се земе предвид пониска доза на сулфониуреа или инсулин (погледнете во точка 4.2).

Ренално нарушување

Ситаглиптин се излачува преку бубрезите. За да се постигнат плазматски концентрации на ситаглиптин слични на оние кај пациентите со нормална бубрежна функција, се препорачуваат пониски дози кај пациентите со GFR < 45 ml/min, како и кај пациентите со ESRD на кои им е потребна хемодијализа или перитонеална дијализа (погледнете во точка 4.2 и 5.2).

Кога се разгледува употребата на ситаглиптин во комбинација со друг антидијабетик, треба да се проверат условите за неговата употреба кај пациенти со ренално нарушување.

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 Маисиглу треба да се прекине. Треба да се проценат другите потенцијални причини за настанот и да се започне со алтернативна терапија на дијабетесот.

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 Маисиглу треба да се прекине.

Експииенси

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 интеракции

Ефекти на други лекови врз ситаглиптин

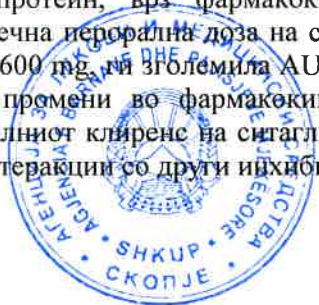
Клиничките податоци што се опишани подолу сугерираат дека ризикот од клинички значајни интеракции поради истовремено администрираните лекови е низок.

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 ефектот на потентните CYP3A4 инхибитори во услови на ренално нарушување.

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

Метформин: Истовремената администрација на повеќекратни дози на метформин од 1000 mg двапати дневно со доза на ситаглиптин од 50 mg не ја променило значително фармакокинетиката на ситаглиптин кај пациенти со дијабетес тип 2.

Циклоспорин: Спроведена е една студија за да се процени влијанието на циклоспорин, потентен инхибитор на р-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 р-гликопротеин.



Ефекти 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 ралните 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 (погледнете во точка 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето не е познат. Поради недостаток на податоци за луѓето, лекот Маисиглу не треба да се користи за време на бременоста.

Доење

Не е познато дали ситаглиптин се излачува во мајчиното млеко. Студиите кај животни покажале екскреција на ситаглиптин во мајчиното млеко. Лекот Маисиглу не треба да се користи за време на доењето.

Плодност

Податоците за животните не сугерираат на несакано дејство на терапијата со ситаглиптин врз плодната кај мажјаките и женките. Недостасуваат податоци за луѓето.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Лекот Маисиглу 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 предвид дека била забележана појавата на вртоглавица и сонливост.

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

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Пријавени се сериозни несакани реакции, вклучувајќи панкреатитис и хиперсензитивни реакции. Хипогликемија била пријавена во комбинација со сулфонилуреа (4,7% -13,8%) и инсулин (9,6%) (погледнете во точка 4.4).

Табеларен приказ на несакани реакции

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

Табела 1. Фреквенцијата на несакани реакции идентификувани во плацебо контролираните клинички студии со ситаглиптин 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 и анафилактички одговори ^{*,†}	непознати
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	
хипогликемија [†]	чести
Нарушувања на нервниот систем	
главоболка	чести
вртоглавица	помалку чести
Респирааторни, торакални и медијастинални нарушувања	
интерстицијална белодробна болест [*]	непозната фреквенција
Гастроинтестинални нарушувања	
запек	помалку чести
повраќање [*]	непозната фреквенција
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
исип ^{*,†}	непозната фреквенција
уртикарија ^{*,†}	непозната фреквенција
кожен васкулитис ^{*,†}	непозната фреквенција
ексфолијативни кожни состојби вклучувајќи Стивенс-Джонсонов синдром [*]	непозната фреквенција
булозен пемфигоид [*]	непозната фреквенција
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	
артралгија [*]	непозната фреквенција
мијалгија [*]	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 поедини несакани реакции

Покрај несаканите искуства поврзани со лекот што се опишани погоре, во пријавените несакани искуства без оглед на каузалната поврзаност со лекот и кои се појавуваат кај најмалку 5% и почесто кај пациентите третирани со ситаглиптин, се вклучени инфекции на горниот



респираторен тракт и назофарингитис. Во дополнителните несакани искуства пријавени без оглед на каузалната поврзаност со лекот и кои се појавуваат почесто кај пациентите што се третирани со ситаглиптин (не го достигнуваат нивото од 5%, но се појавуваат со инциденца што е за > 0,5% повисока за ситаглиптин во споредба со контролната група) се вклучени остеоартритис и болка во екстремитетот.

Некои несакани реакции биле забележани почесто во студиите за комбинираната употреба на ситаглиптин со други антидијабетични лекови, отколку во студиите за монотерапија со ситаглиптин. Тука се вклучени хипогликемија (со многу честа фреквенција при комбинација со сулфониуреа и метформин), грип (честа појава со инсулин (со или без метформин)), гадење и повраќање (честа појава со метформин), гасови (честа појава со метформин или пиоглитазон), запек (честа појава при комбинација со сулфониуреа и метформин), периферен едем (честа појава со пиоглитазон или при комбинацијата на пиоглитазон и метформин), поспаност и дијареја (помалку честа појава со метформин) и сува уста (помалку честа појава со инсулин (со или без метформин)).

Педијатриска популација

Во клиничките студии за употреба на ситаглиптин кај педијатриска популација на возраст од 10 до 17 години со тип 2 дијабетес мелитус, профилот на несакани дејства беше споредлив со оној забележан кај возрасни.

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 m²) и 7.339 пациенти третирани со плацебо кај популацијата наменета за терапијата. И двата третмани и биле додадени на вообичаената нега насочена кон регионалните стандарди за HbA_{1c} и KB 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 сулфониуреа 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 сулфониуреа 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 користа 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

Симптоми

За време на контролираните клинички испитувања кај здрави испитаници, 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 период до 10 дена и дози од 400 mg дневно за период до 28 дена.



Терапија

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

Ситаглиптин подлежи на многу ниска стапка на дијализа. Во клиничките студии, отстранети се 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 дијализира со перитонеална дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Лекови што се користат за дијабетес, лекови за намалување на гликозата во крвта, освен инсулини, АТС код: A10BH01.

Механизам на дејство

Ситаглиптин е член на класата на рални антихипергликемици наречени инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4). Подобрувањето на контролата на гликемијата забележано со овој лек може да се должи на подобрувањето на нивоата на активни инкретински хормони. Инкретинските хормони, вклучувајќи го пептид-1 сличен на глукагон (GLP-1) и инсулиноотропен полипептид (GIP) зависен од гликоза, се ослободуваат од цревата во текот на денот, а нивоата се зголемува како одговор на оброкот. Инкретините се дел од ендеген систем 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 и ослободувањето на инсулин од страна на бета клетките на панкреасот преку интрацелуларни сигнални патишта кои вклучуваат цикличен AMP.

Докажано е дека терапијата со GLP-1 или со DPP-4 инхибитори кај животински модели на дијабетес тип 2 ја подобрува реакцијата на бета клетките на гликоза и ја стимулира биосинтезата и ослободувањето на инсулин. Со поголеми нивоа на инсулин, преземањето на гликозата од страна на ткивото е зголемено. Покрај тоа, GLP-1 го намалува лачењето на глукагон од страна на алфа клетките на панкреасот. Намалените концентрации на глукагон, заедно со повисоките нивоа на инсулин, доведуваат до намалување на производството на гликоза во црниот дроб, што доведува до намалување на нивоата на гликоза во крвта. Ефектите на GLP-1 и GIP се зависни од гликозата, така што кога концентрациите на гликоза во крвта се ниски, не се забележува стимулација на ослободување на инсулин и супресија на лачењето на глукагон со GLP-1. И за GLP-1 и за GIP, стимулацијата на ослободување на инсулин е подобрена затоа што гликозата се зголемува над нормалните концентрации. Покрај тоа, GLP-1 не ја нарушува нормалната реакција на глукагон на хипогликемијата. Активноста на GLP-1 и GIP е ограничена од ензимот DPP-4, кој брзо ги хидролизира инкретинските хормони и создава неактивни соединенија. Ситаглиптин ја спречува хидролизата на инкретинските хормони од страна на DPP-4, а со тоа се зголемуваат плазматските концентрации на активните форми на GLP-1 и GIP. Со подобрување на активните инкретински нивоа, ситаглиптин го зголемува ослободувањето на инсулин и ги намалува нивоата на глукагон на начин што е зависен од гликозата. Кај пациенти со дијабетес тип 2 со хипергликемија, овие промени во нивоата на инсулин и глукагон доведуваат до понизок хемоглобин A_{1c} (HbA_{1c}) и пониски концентрации на гликоза на гладно и по оброкот. Механизмот на ситаглиптин што е зависен од гликозата, е различен од механизмот на сулфонилуреа, кој ја зголемува секрецијата на инсулин дури и кога нивоата на гликоза се ниски и може да доведе до хипогликемија кај пациенти со дијабетес тип 2 и кај нормални индивидуи. Ситаглиптин е потенциен и високо селективен инхибитор на ензимот DPP-4 и тој при терапевтски концентрации не ги инхибира тесно поврзаните ензими DPP-8 или DPP-9.



Во една дводневна студија кај здрави волонтери, ситаглиптин како монотерапија ги зголемил концентрациите на активниот GLP-1, додека метформин како монотерапија ги зголемил концентрациите на активниот и вкупниот GLP-1 на сличен начин. Истовремената администрација на ситаглиптин и метформин имала адитивно дејство врз концентрацијата на активен GLP-1. Ситаглиптин, но не и метформин, ги зголемил концентрациите на активниот GIP.

Клиничка ефикасност и безбедност

Генерално, ситаглиптин ја подобрил гликемиската контролата кога се користел како монотерапија или во комбинирана терапија (погледнете во Табела 2).

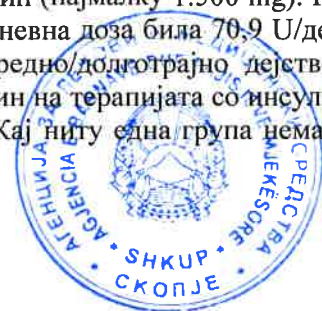
Биле спроведени две студии за да се процени ефикасноста и безбедноста на монотерапијата со ситаглиптин. И во две студии, едната со траење од 18 и другата со траење од 24 недели, терапијата со доза на ситаглиптин од 100 mg еднаш дневно како монотерапија обезбедил значителни подобрувања во HbA_{1c}, гликоза во плазмата на гладно (FPG) и 2-часовна постпрандијална гликоза (2-часовна PPG), во споредба со плацебо. Биле забележани подобрувања на сурогат-маркерите на функцијата на бета клетките, вклучително и НОМА-β (Проценка на моделот на хомеостаза-β), на односот помеѓу проинсулин и инсулин и мерките на реакција на бета-клетките од тестот за толеранција на оброци со често земање на примероци. Забележаната инциденца на хипогликемија кај пациентите третирани со ситаглиптин била слична на забележаната со плацебо. Во ниту една студија, телесната тежина не се зголемила од почетната вредност при терапијата со ситаглиптин, во споредба со малото намалување кај пациентите третирани со плацебо.

Дозата на ситаглиптин од 100 mg еднаш дневно обезбедила значителни подобрувања во гликемиските параметри во споредба со плацебо во две 24-неделни студии на ситаглиптин како дополнителна терапија, една во комбинација со метформин и друга во комбинација со пиоглитазон. Промената на телесната тежина од почетната вредност била слична кај пациентите третирани со ситаглиптин и плацебо. Во овие студии имало слична инциденца на хипогликемија што била пријавена за пациентите третирани со ситаглиптин или плацебо.

Една 24-неделна плацебо-контролирана студија била дизајнирана за да се процени ефикасноста и безбедноста на ситаглиптин (доза од 100 mg еднаш дневно) како додаток на терапија со глимепирид како монотерапија или на глимепирид во комбинација со метформин. Додавањето на ситаглиптин на глимепирид како монотерапија или на глимепирид и метформин, обезбедило значително подобрување во гликемиските параметри. Пациентите третирани со ситаглиптин имале скромно зголемување на телесната тежина во споредба со пациентите третирани со плацебо.

Една 26-неделна плацебо-контролирана студија била дизајнирана за да се процени ефикасноста и безбедноста на ситаглиптин (доза од 100 mg еднаш дневно) како додаток на комбинацијата на пиоглитазон и метформин. Додавањето на ситаглиптин на терапијата со пиоглитазон и метформин обезбедило значително подобрување на гликемиските параметри. Промената на телесната тежина од почетната вредност била слична кај пациентите третирани со ситаглиптин и плацебо. Инциденцата на хипогликемијата исто така била слична кај пациентите третирани со ситаглиптин и плацебо.

Една 24-неделна плацебо-контролирана студија била дизајнирана за да се процени ефикасноста и безбедноста на ситаглиптин (доза од 100 mg еднаш дневно) како додаток на терапијата со инсулин (со стабилна доза најмалку 10 недели) со или без метформин (најмалку 1.500 mg). Кај пациентите кои земале претходно растворен инсулин, просечната дневна доза била 70,9 U/ден. Кај пациенти кои земале претходно нерастворен инсулин (со средно/долготрајно дејство), просечната дневна доза била 44,3 U / ден. Додавањето на ситаглиптин на терапијата со инсулин обезбедило значително подобрување на гликемиските параметри. Кај ниту една група немало значајна промена на телесната тежина од почетната вредност.



Во една 24-неделна плацебо-контролирана факторска студија на иницијална терапија, терапијата со ситаглиптин со доза од 50 mg два пати на ден во комбинација со метформин (500 mg или 1.000 mg двапати на ден) обезбедил значителни подобрувања на 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 плацебо. Немало промена од почетната вредност за пациентите третирани со ситаглиптин како монотерапија. Инциденцата на хипогликемија била слична помеѓу сите третирани групи.

Табела 2. HbA_{1c} резултати од плацебо-контролираните студии со монотерапија и комбинирана терапија *

Студија	Средна почетна вредност HbA _{1c} (%)	Средна промена од почетната HbA _{1c} (%) [†]	Плацебо-коригирана средна промена во HbA _{1c} (%) [†] (95% CI)
Студии со монотерапија			
Ситаглиптин 100 mg еднаш дневно [§] (N = 193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8, -0,4)
Ситаглиптин 100 mg еднаш дневно (N = 229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0, -0,6)
Студии со комбинирана терапија			
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 пиоглитазон (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)
Ситаглиптин 100 mg еднаш дневно додаден на тековната терапија со глимепирид (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)
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 додаден на тековната терапија со пиоглитазон + метформин [#] (N = 152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0, -0,5)
Иницијална терапија (два пати на ден) : Ситаглиптин 50 mg + метформин 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Иницијална терапија (два пати на ден) : Ситаглиптин 50 mg + метформин 1.000 mg (N = 178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)



Ситаглиптин 100 mg еднаш дневно додаден на тековната терапија со инсулин (+/- метформин) (N = 305)	8,7	-0,6 [†]	-0,6 [†] (-0,7, -0,4)
---	-----	-------------------	-------------------------------------

* 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 18-та недела.

|| HbA_{1c} (%) на 24-та недела.

HbA_{1c} (%) на 26-та недела.

¶ Методот на најмалку квадрати значи прилагодено за употребата на метформин при Посета 1 (да/не), употребата на инсулин при Посета 1 (претходно растворен наспроти нерастворен [со средно или долготрајно дејство]) и почетната вредност. Терапијата според стратификувани интеракции (употреба на метформин и инсулин) не бил значаен ($p > 0,10$).

Била дизајнирана една 24-неделна активна (метформин) контролирана студија за да се процени ефикасноста и безбедноста на дозата на ситаглиптин од 100 mg еднаш дневно (N = 528) во споредба со метформин (N = 522) кај пациенти со несоодветна гликемиска контрола со диета и вежби и кои не биле на антихипергликемична терапија (не биле третирани најмалку 4 месеци). Средната доза на метформин изнесувала приближно 1.900 mg дневно. Намалувањето на HbA_{1c} од просечните почетни вредности од 7,2% беше -0,43% за ситаглиптин и -0,57% за метформин (анализа според протокол). Вкупната инциденца на несакани гастроинтестинални реакции за кои се смета дека биле поврзани со лекот кај пациентите третирани со ситаглиптин е 2,7% во споредба со 12,6% кај пациентите третирани со метформин. Инциденцата на хипогликемија не била значително различна помеѓу третираните групи (ситаглиптин, 1,3%; метформин, 1,9%). Телесната тежина се намалила од почетната вредност кај двете групи (ситаглиптин, -0,6 kg; метформин -1,9 kg).

Во една студија во која биле споредувани ефикасноста и безбедноста на додавањето на доза на ситаглиптин 100 mg еднаш дневно или глипизид (сулфониуреа) кај пациенти со несоодветна гликемиска контрола на монотерапијата со метформин, ситаглиптин имал слична ефикасност во намалувањето на HbA_{1c} како и глипизид. Средната доза на глипизид што се користела во споредбената 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 во споредба со групата третирана со глипизид. Пациентите третирани со ситаглиптин покажале значително средно намалување на телесната тежина од почетната вредност во споредба со значителното зголемување на телесната тежина кај пациентите на кои им бил администриран глипизид (-1,5 наспроти +1,1 kg). Во оваа студија, соодносот помеѓу проинсулин и инсулин, маркер на ефикасноста на синтезата и ослободувањето на инсулин, се подобрил кај терапијата со ситаглиптин и се влошил кај 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 1.500 mg) за време на интензивирањето на инсулинската терапија. Почетната HbA_{1c} била 8,74% 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. 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 и инсулин (со или без метформин) било -1,31% во споредба со -0,87% кај пациентите третирани со плацебо и инсулин (со или без метформин), со



разлика од -0,45% [95% CI : -0,60, -0,29]. Инциденцата на хипогликемија била 25,2% кај пациентите третирани со ситаглиптин и инсулин (со или без метформин) и 36,8% кај пациентите третирани со плацебо и инсулин (со или без метформин). Разликата главно се должела на поголемиот процент на пациенти во плацебо групата кои доживеале 3 или повеќе епизоди на хипогликемија (9,4 наспроти 19,1%). Немало разлика во инциденцата на тешка хипогликемија.

Била спроведена една студија за споредба на ситаглиптин со дози од 25 или 50 mg еднаш дневно со глипизид со дози од од 2,5-20 mg/ден кај пациенти со умерено до сериозно ренално нарушување. Во оваа студија учествувале 423 пациенти со хронично ренално нарушување (проценета стапка на гломеруларна филтрација <50 ml/min). По 54 недели, просечното намалување на HbA_{1c} од почетната вредност било -0,76% за ситаглиптин и -0,64% за глипизид (анализа според протокол). Во оваа студија, ефикасноста и безбедносниот профил на ситаглиптин со дози од 25 или 50 mg еднаш дневно бил генерално сличен на забележаниот профил во други студии со монотерапија кај пациенти со нормална бубрежна функција. Инциденцата на хипогликемија во групата третирана со ситаглиптин (6,2%) била значително пониска од инциденцата во групата третирана со глипизид (17,0%). Исто така, имало значителна разлика помеѓу групите во однос на промената на телесната тежина од почетната вредност (ситаглиптин -0,6 kg; глипизид +1,2 kg).

Една друга студија за споредба на ситаглиптин со доза од 25 mg еднаш дневно со глипизид со доза од 2,5 до 20 mg/ден, била спроведена кај 129 пациенти со ESRD кои биле на дијализа. По 54 недели, просечното намалување од почетната вредност на HbA_{1c} било -0,72% за ситаглиптин и -0,87% за глипизид. Во оваа студија, ефикасноста и безбедносниот профил на ситаглиптин со доза од 25 mg еднаш дневно бил генерално сличен на забележаниот профил во други студии со монотерапија кај пациенти со нормална бубрежна функција. Инциденцата на хипогликемија не се разликувала значително помеѓу третираните групи (ситаглиптин, 6,3%; глипизид, 10,8%).

Во една друга студија во која биле вклучени 91 пациент со дијабетес тип 2 и хронично реално нарушување (креатинин клиренс <50 ml/min), безбедноста и толеранцијата на терапијата со ситаглиптин со дози од 25 или 50 mg еднаш дневно биле генерално слични на плацебо. Покрај тоа, по 12 недели, просечното намалување на HbA_{1c} (ситаглиптин -0,59%; плацебо -0,18%) и FPG (ситаглиптин -25,5 mg/dl; плацебо -3,0 mg/dl) биле генерално слични на забележаните намалувања во други студии со монотерапија кај пациенти со нормална бубрежна функција (погледнете во точка 5.2).

TECOS е една рандомизирана студија кај 14.671 пациент во популацијата наменета за терапија со HbA_{1c} од $\geq 6,5$ -8,0% со утврдена KB 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 m²) или плацебо (7.339) додадени на вообичаената нега насочена кон достигнување на регионалните стандарди за HbA_{1c} и KB ризик фактори. Пациентите со eGFR < 30 mL/min/1.73 m² не требало да се запишат во студијата. Популацијата од студијата опфатила 2.004 пациенти на возраст од ≥ 75 години и 3.324 пациенти со ренално нарушување (eGFR <60 mL/min/1.73 m²).

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		0,98 (0,89-1,08)	<0,001
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		
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 (фатален и нефатален)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Сите мозочни удари (фатален и нефатален)	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 $100 \times$ (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, р-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, р-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.



Беше спроведена 54-неделна, двојно слепа студија за евалуација на ефикасност на безбедноста на ситаглиптин од 100 mg еднаш неделно кај педијатриски пациенти (на возраст од 10 до 17 години) со тип 2 дијабетес кои не беа на анти-гликемична терапија во последните 12 недели (со HbA1c 6,5% до 10%) или беа на стабилна доза на инсулин во период од најмалку 12 недели (со HbA1c 7% до 10%). Пациентите беа рандомизирани на 100 mg ситаглиптин еднаш дневно или плацебо во период од 20 недели.

Средната базна линија HbA1c беше 7,5%. Терапијата со 100 mg ситаглиптин не овозможи сигнификантно подобрување на HbA1c во период од 20 недели. Редукцијата на HbA1c кај пациенти третирани со ситаглиптин (N=95) беше 0,0% во споредба со 0,2% кај пациенти третирани плацебо (N=95), разлика од -0,2% (95% CI: -0.7, 0.3). Погледнете во точка 4.2.

5.2 Фармакокинетика

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 $\mu M \cdot hr$, 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, лекот Маисиглу 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 излучува во непроменета форма во урината.

По перорална доза на [^{14}C] радиоактивно означен ситаглиптин, приближно 16% од радиоактивната доза се излучува 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 р-гликопротеин, кој исто така може да биде вклучен во посредувањето на реналната елиминација на ситаглиптин. Сепак, циклоспорин, инхибитор на р-гликопротеин, не го намалил реналниот клиренс на ситаглиптин. Ситаглиптин не е супстрат за транспортерите OAT2 или OAT1 или PEPT1/2. *In vitro*, ситаглиптин не го инхибира OAT3 ($IC_{50}=160 \mu M$) или транспортот посредуван од р-гликопротеин (до $250 \mu M$) 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 р-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 $< 90 \text{ ml/min}$) и пациенти со умерено ренално нарушување ($GFR \geq 45$ до $< 60 \text{ ml/min}$), 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 $< 45 \text{ ml/min}$) и за приближно 4 пати кај пациенти со тешка ренална инсуфициенција ($GFR < 30 \text{ ml/min}$), 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). За да се постигнат плазматски концентрации на ситаглиптин што се слични на оние кај пациентите со нормална бубрежна функција, се препорачуваат пониски дози кај пациенти со $GFR < 45 \text{ ml/min}$ (погледнете во точка 4.2).

Хепатално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата на лекот Маисиглу за пациенти со лесно или умерено хепатално нарушување (Child-Pugh резултат ≤ 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.

Постари лица

Не е потребно прилагодување на дозата врз основа на возраста. Возраста немала клинички значајно влијание врз фармакокинетиката на ситаглиптин врз основа на популационата 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.

Педијатриска популација

Фармакокинетиката на ситаглиптин (единечна доза од 50 mg, 100 mg или 200 mg) беше



испитана кај педијатриска популација (на возраст од 10 до 17 годишна возраст) со тип 2 дијабетес. Кај оваа популација, прилагодената доза на AUC на ситаглиптин во плазмата беше приближно 18 % пониско во споредба со возрасни пациенти со тип 2 дијабетес на терапија со доза од 100 mg. Ова не се смета за клинички значајна разлика во споредба со возрасни пациенти базирано на рамен PK/PD однос помеѓу дозата од 50 mg и 100 mg. Не се спроведени студии со ситаглиптин кај педијатриски пациенти на возраст под 10 години.

Карактеристики на останати групи на пациенти

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.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

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 ефект 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 ефект 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 терапијата, од кои некои сугерираат нервна токсичност, како што се дишење со отворена уста, саливација, бела пенеста емеца, 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 ефект 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 ефект во овој случај), овие неопластични промени не се сметаат за релевантни за состојбата кај луѓето.

Кај мајјаци 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 покажал несакани дејства.

Во студиите за репродуктивна токсичност била забележана малку зголемена инциденца на лезии на феталните ребра (отеутни, 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 (сооднос млеко/плазма: 4:1).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата

микрокристална целулоза
калциум хидроген фосфат
кроскармелоза натриум
натриум стеарил фумарат
магнезиум стеарат

Филм-обвивка

опадри 85F280010 II НР бел:
поли(винил алкохол)
макрогол 3350
титаниум диоксид (E171)
талк
црвен железо оксид (E172)
жолт железо оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.
Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

6.5 Пакување

Блистер (OPA/Alu/PVC//Alu): 28 филм-обложени таблети, во кутија.

6.6 Упатство за употреба

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

28 x 50 mg: 11-2830/2
28 x 100 mg: 11-2828/2

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

10.12.2021



10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Декември, 2024 година

