

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Gluformin Combi/Глуформин Комби 50 mg/1000 mg таблети со модифицирано ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Gluformin Combi 50 mg/1000 mg: Една таблета содржи 50 mg ситаглиптин во форма на ситаглиптин хидрохлорид монохидрат и 1000 mg метформин хидрохлорид.

За целосен список на помошни супстанции, видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета со модифицирано ослободување (таблети).

Gluformin Combi 50 mg/1000 mg: бели, долгнавести, биконвексни филм-обложени таблети, со големина од 22,2 mm/10,8 mm, со втисната ознака “50“ на едната страна и “1000” на другата страна на таблетата.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Кај возрасни пациенти со дијабетес мелитус тип 2:

Gluformin Combi е индициран како дополнување на диета и телесни вежби за подобрување на контрола на гликемија кај пациенти кај кои истата не е соодветно регулирана со највисока поднослива доза метформин монотерапија или кај оние кои веќе се лекуваат со комбинација на ситаглиптин и метформин.

Gluformin Combi е индициран во комбинација со сулфониуреа (т.е. како дел од тројна комбинирана терапија) како дополнување на диета и вежбање кај пациенти кои не се соодветно регулирани со примена на највисока поднослива доза на метформин и сулфониуреа.

Gluformin Combi е индициран како дел од тројна комбинирана терапија со агонист на рецептор за активатор на профилерација на пероксисом-гама (англ. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*, PPAR γ) (т.е. тиазолидиндион) како дополнување на диета и вежбање кај пациенти кои не се соодветно регулирани со примена на највисока поднослива доза на метформин и агонист на PPAR γ .

Gluformin Combi исто така е индициран како додаток на инсулин (т.е. како дел од тројна комбинирана терапија) како дополнување на диета и вежбање за подобрување на регулација на гликемија кај пациенти кај кои стабилна доза на инсулин и само метформин не овозможува соодветна регулација на гликемија.

4.2 Дозирање и начин на примена

Дозирање

Дозата на антихипергликемиска терапија со лекот Gluformin Combi треба да се прилагоди за секој поединечен пациент според постоечкиот режим, ефикасност и подносливост, не преоѓајќи ја притоа највисоката препорачана дневна доза на ситаглиптин од 100 mg и метформин од 2000 mg.

Кај пациенти кои веќе се лекувани со метформин, почетната доза мора да биде 100 mg ситаглиптин, плус досегашна доза на метформин, еднаш на ден.

Пациентите кои земаат дневна доза метформин во форма на таблети со моментално ослободување, двапати на ден, можат да се префрлат на Gluformin Combi еднаш на ден, со иста вкупна дневна доза на метформин.

Gluformin Combi 100 mg/1000 mg еднаш на ден е наменет за пациенти кои веќе биле лекувани со 1000 mg дневна доза на метформин (во форма на таблети со продолжено или со моментално ослободување). Gluformin Combi 50 mg/1000 mg (со две таблети еднаш дневно) е наменет како терапија за одржување за пациенти кои веќе биле лекувани со 2000 mg дневна доза на метформин (во форма на таблети со продолжено или моментално ослободување).

За пациенти кои веќе биле лекувани со 1500 mg дневна доза на метформин (во форма на таблети со продолжено или со моментално ослободување) може да се предложи премин на една таблета комбинација на ситаглиптин и метформин од 50 mg/500 mg и една таблета од 50 mg/1000 mg, кои се земаат истовремено.

За пациенти кои веќе биле лекувани со дневни дози на метформин повисоки од 2000 mg, не се препорачува премин на Gluformin Combi.

За пациенти кои не го поднесуваат лекот Gluformin Combi 50 mg/1000 mg две таблети еднаш дневно, треба да се размисли за примена двапати дневно со земање на двете дневни дози со храна.

Возрасни со нормална функција на бубрезите ($GFR \geq 90$ ml/min)

За пациенти кај кои гликемијата не е соодветно регулирана со монотерапија со највисока поднослива доза на метформин

Кај пациенти кои не се соодветно контролирани само со метформин, вообичаената почетна доза мора да биде 100 mg ситаглиптин дневно плус досегашната доза на метформин.

За пациенти кои се префрлаат од истовремена примена на ситаглиптин и метформин

За пациенти кои се префрлаат од истовремена примена на ситаглиптин и метформин, лекувани со лекот Gluformin Combi мора да се започне со досегашните дози на ситаглиптин и метформин.

За пациенти кај кои гликемијата не е соодветно контролирана со двојна комбинирана терапија со највисока поднослива доза на метформин и сулфониуреа

Дозата мора да биде 100 mg ситаглиптин дневно и доза на метформин слична на досегашната. Кога Gluformin Combi се применува во комбинација со сулфониуреа, може ќе биде потребно да се намали дозата на сулфониуреа за да се намали ризикот од равој на хипогликемија (видете дел 4.4).

За пациенти кај кои гликемијата не е соодветно контролирана со двојна комбинирана терапија со највисока поднослива доза на метформин и агонист на PPAR γ

Дозата мора да биде 100 mg ситаглиптин дневно и доза метформин слична на досегашната.

За пациенти кај кои гликемијата не е соодветно контролирана со двојна комбинирана терапија со инсулин и највисока подносилива доза на метформин

Дозата мора да изнесува 100 mg ситаглиптин дневно и доза на метформин слична на досегашната. Кога Gluformin Combi се применува во комбинација со инсулин, можеби ќе биде потребно да се намали дозата на инсулин за да се намали ризикот од развој на хипогликемија (видете дел 4.4).

За различни дози на метформин, Gluformin Combi е достапен во јачини од 50 mg ситаглиптин и 1000 mg метформин хидрохлорид или во јачина од 100 mg ситаглиптин и 1000 mg метформин хидрохлорид.

Сите пациенти мора и понатаму да се придржуваат кон препорачаната диета со соодветна распределба на внес на јаглехидрати во текот на денот.

Посебни популации

Оштетување на функцијата на бубрезите

Не е потребно да се прилагодува дозата кај пациенти со благо оштетување на функцијата на бубрезите (брзината на гломеруларна филтрација [англ. *glomerular filtration rate*, GFR] ≥ 60 ml/min). GFR треба да се процени пред почеток на лекувањето со лекови кои содржат метформин најмалку еднаш годишно после тоа. Кај пациенти со зголемен ризик од понатамошна прогресија на оштетена функција на бубрезите и кај повозрасни лица функцијата на бубрезите треба да се проценува почесто, на пр. на секои 3-6 месеци.

Факторите кои можат да го зголемат ризикот од лактоацидоза (видете дел 4.4) треба да се проверат пред да се почне со размислување за воведување на метформин кај пациенти со GFR < 60 ml/min.

Ако не е достапна соодветна јачина на лекот Gluformin Combi, треба да се применуваат поединечни компоненти посебно наместо фиксна комбинација.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Метформин</u> _____ (со _____ продолжино ослободување)	<u>Ситаглиптин</u>
60-89	Максималната дневна доза е 2000 mg. Може да се размисли за намалување на дозата со оглед на слабење на функцијата на бубрезите.	Максималната дневна доза е 100 mg.
45-59	Максималната дневна доза е 2000 mg. Почетната доза изнесува најмногу половина од максималната доза.	Максималната дневна доза е 100 mg.
30-44	Максималната дневна доза е 1000 mg. Почетната доза изнесува најмногу половина од максималната доза.	Максималната дневна доза е 50 mg.
< 30	Метформин е контраиндициран.	Максималната дневна доза е 25 mg.

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Gluformin Combi не смее да се применува кај пациенти со оштетена функција на црниот дроб (видете дел 5.2).

Повозрасни лица

Бидејќи метформин и ситаглиптин се излачуваат преку бубрезите, со зголемување на животната возраст Gluformin Combi треба да се применува претпазливо. Треба да се следи функцијата на бубрезите заради спречување на лактацидоза поврзана со метформин, особено кај повозрасни лица (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

Педијатриска популација

Gluformin Combi заради недоволна ефикасност не смее да се применува кај деца и адолесценти на возраст од 10 до 17 години. Моментално достапните податоци опишани се во деловите 4.8, 5.1 и 5.2. Ситаглиптин/метформин не се испитувал кај педијатриски пациенти помлади од 10 години.

Начин на примена

За перорална примена.

Таблетите треба да се проголтаат цели со чаша вода.

Немоје да ги цвакате. Gluformin Combi мора да се земаат со храна за да се намалат гастроинтестиналните несакани дејства поврзани со метформин.

4.3 Контраиндикации

Gluformin Combi е контраиндициран кај пациенти:

- Пречувствителни на активните супстанции или на некоја од помошните супстанции наведени во дел 6.1 (видете ги деловите 4.4 и 4.8);
- со кој било вид на акутна метаболичка ацидоза (како што се лактацидоза, дијабетска кетоацидоза);
- со дијабетска предкома;
- со тежок застој на бубрезите (GFR<30 ml/min) (видете дел 4.4);
- со акутни состојби кои можат да влијаат на функцијата на бубрезите како што се:
 - дехидрација,
 - тешка инфекција,
 - шок,
 - интраваскуларна примена на контрастно средство кое содржи јод (видете дел 4.4);
- со акутна или хронична болест која може да предизвика хипоксија на ткиво како што се:
 - застој на срцето или на белите дробови,
 - неодамнешен инфаркт на миокардот
 - шок;
- со оштетување на функцијата на црниот дроб;
- со акутно труење со алкохол, алкохолизам;
- кои дојат.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Општо

Gluformin Combi не смее да се применува кај пациенти со дијабетес тип 1 или за лекување на дијабетска кетоацидоза.

Акутен панкреатитис

Примената на инхибитор DPP-4 се поврзува со ризикот од развој на акутен панкреатитис. Пациентите треба да се информираат за карактеристични симптоми на акутен панкреатитис: перзистирачка силна болка во абдоменот. По прекин на ситаглиптин забележано е повлекување на панкреатитис (со или без супортивно лекување) но пријавени се многу ретки случаи на некротизирачки или хеморагиски панкреатитис и/или смрт. Ако постои сомнение за панкреатитис, мора да се прекине примената на лекот Gluformin Combi и други лекови за кои постои сомнение дека би можеле да го предизвикаат, ако се потврди акутен панкреатитис, лекувањето со лекот Gluformin Combi не смее повторно да се започне. Потребна е претпазливост при лекување пациенти со панкреатитис во анамнеза.

Лактацидоза

Лактацидоза, ретка но сериозна метаболичка компликација, најчесто се јавува при акутно влошување на функцијата на бубрезите или кардиореспираторна болест или сепса. При акутно влошување на функцијата на бубрезите доаѓа до насобирање на метформин, што го зголемува ризикот од лактацидоза. Во случај на дехидрација (тешко повраќање или пролив, треска или намален внес на течности), треба привремено да се прекине примената на метформин и се препорачува да се обратите на здравствен работник.

Кај пациенти лекувани со метформин потребна е претпазливост кога се започнува со примена на лекови кои би можеле акутно да ја оштетат функцијата на бубрезите (како што се антихипертензивни, диуретици и НСАИЛ). Други фактори на ризик се лактацидоза се прекумерен внес на алкохол, инсуфициенција на црниот дроб, несоодветно контролирана шеќерна болест, кетоза, долготрајно гладување и секоја состојба поврзана со хипоксија, како и истовремена примена на лекови кои можат да предизвикаат лактацидоза (видете ги деловите 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или негувателите мора да бидат информирани за ризикот од лактацидоза. Карактеристики на лактацидоза се ацидозна диспнеја, болка во абодмен, грчеви во мускулите, астенија и хипотермија по која следи кома. Во случај на сомнение за симптоми, пациентот треба да престане да зема метформин и веднаш да побара помош од лекар. Дијагностичките лабораториски наоди покажуваат намален рН на крвта ($<7,35$), покачено ниво на лактат во плазмата ($>5 \text{ mmol/l}$) и покачен ајонски јаз и сооднос на лактат и пируват.

Функција на бубрезите

GFR треба да се процени пред почеток на лекувањето и редовно после тоа (видете дел 4.2). Gluformin Combi е контраиндициран кај пациенти со $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ и неговата примена треба привремено да се прекине ако се присутни состојби кои ја менуваат функцијата на бубрезите (видете дел 4.3).

Хипогликемија

Пациентите кои примаат Gluformin Combi во комбинација со сулфонилуреа или со инсулин можат да бидат изложени на ризик од развој на хипогликемија. Затоа може да биде неопходно да се намали дозата на сулфонилуреа или на инсулин.

Реакција на пречувствителност

По ставање на лекот во промет пријавени се сериозни реакции на пречувствителност кај пациенти лекувани со ситаглиптин. Тие реакции вклучуваат анафилакса, ангиоедем и ексфолијативни состојби на кожата, вклучувајќи Стивенс-Джонсонов синдром. Овие реакции настапиле во првите 3 месеци од почетокот на лекувањето со ситаглиптин, а во некои случаи пријавени се по првата доза. При сомнение за реакција на пречувствителност треба да се прекине лекувањето со лекот Gluformin Combi, проценете кои се другите можни причини и започнете лекување на дијабетес до други лекови (видете дел 4.8).

Булозен пемфигоид

По ставање на лекот во промет пријавен е булозен пемфигоид кај пациенти кои земаат инхибитори на DPP-4, вклучувајќи ситаглиптин. При сомнение на булозен пемфигоид треба да се прекине лекувањето со лекот Gluformin Combi.

Хируршки зафат

Примена на лекот Gluformin Combi мора да се прекине за време на хируршки зафат под општа, спинална или епидурална анестезија. Со терапијата може повторно да се започне дури откако ќе поминат најмалку 48 часа од хируршкиот зафат и повторно воспоставување на перорална

прехрана и под услов функцијата на бубрезите да била повторно проценета и да е потврдено дека е стабилна.

Примена на јодирано контрастно средство

Интраваскуларната примена на јодирани контрастни средства може да доведе до нефропатија предизвикана од контрастот, што доведува до насобирање на метформин и зголемување на ризикот од лактацидоза. Примената на лекот Gluformin Combi треба да се прекине пред или за време на испитувањето со методот на осликување и со негова примена смее повторно да се започне дури 48 часа потоа, под услов функцијата на бубрезите да биде повторно проценета и да е потврдено дека е стабилна (погледајте ги деловите 4.3 и 4.5).

Промена во клиничкиот статус на пациентот со претходно регулиран дијабетес тип 2

Ако се развијат лабораториски наоди кои отстапуваат од нормалните вредности или клиничката болест (особено нејасна и лошо дефинирана болест) кај пациенти со претходно добро контролиран дијабетес тип 2 со лекот Gluformin Combi, треба веднаш да се побараат знаци на кетоацидоза и лактацидоза. Процената треба да вклучува одредување на електролити и кетони во серумот, гликоза во крвта како и ако е индицирано, ниво на рН на крвта, лактат, пируват и метформин. Ако се случи ацидоза од која било форма, мора веднаш да се прекине примената на лекот и да се започне со соодветни корективни мерки.

Gluformin Combi содржи натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум по таблета, т.е. занемарлива количина на натриум.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Истовременото земање на повеќекратни дози на ситаглиптин и метформин кај пациенти со дијабетес тип 2, не влијаело значително на фармакокинетиката на ситаглиптин ниту на метформин.

Не се спроведени фармакокинетички испитувања на интеракција на други лекови со лекот Gluformin Combi; меѓутоа, таквите испитувања биле спроведени со активни супстанции, ситаглиптин и метформин, поединечно.

Истовремена примена која не се препорачува

Алкохол

Интотоксикација со алкохол е поврзана со зголемен ризик од лактацидоза, особено во случаи на гладување, неухранетост или оштетување на функцијата на црниот дроб.

Јодирани контрастни средства

Примената на лекот Gluformin Combi мора да се прекине пред или за време на испитувањата со методот на осликување и со негова примена смее повторно да се започне дури 48 часа потоа, под услов функцијата на црниот дроб да биде повторно проценета и да е потврдено дека е стабилна (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

Комбинации чија примена бара мерки на претпазливост

Некои лекови можат штетно да делуваат на функцијата на бубрезите, што може да го зголеми ризикот од лактацидоза, на пр. НСАИЛ, вклучувајќи селективни инхибитори на циклооксигеназа (COX) II, АКЕ инхибитори, антагонисти на рецептори на ангиотензин II и диуретици, особено диуретици на Хенлеова петелка. Кога се воведуваат такви лекови или кога се применуваат во комбинација со метформин, потребно е внимателно следење на функцијата на бубрезите.

Истовремената примена на лекови кои им пречат на заедничките тубуларни транспортни системи во бубрезите кои учествуваат во елиминација на метформин преку бубрезите (на пр. инхибитори на транспортери на органски катјони -2 [англ. *organic cationic transporter-2*, OCT2] / транспортери за екструзија на повеќе лекови и токсини [англ. *multidrug and toxin extrusion*, MATE] како што се ранолазин, вандетаниб, долутегавир и циметидин) може да ја зголемат системската изложеност на метформин и ризик од лактацидоза. Размислите за предностите и ризиците од истовремена примена. Кога таквите лекови се применуваат истовремено, треба внимателно да се размисли за следење на гликемиска контрола, прилагодување на дозата во рамките на препорачаниот опсег на дозирање и промена во лекување на шеќерната болест.

Глукокортикоидите (дадени по системски и локален пат), бета-2 агонисти и диуретици сами по себе имаат хипергликемиска активност. За тоа треба да се информира пациентот и почесто да се следи гликозата во крвта, а особено на почеток на лекувањето со овие лекови. Ако е потребно, дозата на антихипергликемиски лекови треба да се прилагоди во текот на терапијата со други лекови или по прекин на лекувањето.

АКЕ-инхибиторите можат да го намалат нивото на гликоза во крвта. Ако е потребно, дозата на антихипергликемиски лекови треба да се прилагоди во текот на терапијата со други лекови или по прекин на лекувањето.

Ефекти на други лекови на ситаглиптин

In vitro и клиничките податоци опишани во продолжение укажуваат на низок ризик од клинички значајни интеракции по истовремена примена со други лекови.

Истражувањата *in vitro* укажуваат на тоа дека за ограничен метаболизам на ситаглиптин примарно е одговорен ензимот CYP3A4, а придонесува и CYP2C8. Кај пациенти со нормална функција на бубрезите, метаболизмот, вклучувајќи го и оној преку CYP3A4, има помала улога во клиренс на ситаглиптин. Метаболизмот може да игра позначајна улога во елиминација на ситаглиптин кај пациенти со тешко оштетување на функцијата на бубрезите или во завршна фаза на бубрежна болест. Затоа можно е моќните инхибитори на CYP3A4 (т.е. кетоконазол, итраконазол, ритонавир, калритромицин) да можат да ја променат фармакокинетиката на ситаглиптин кај пациенти со тешко оштетување на функцијата на бубрезите или со завршна фаза на бубрежна болест. Ефектите на моќните инхибитори на CYP3A4 кај пациенти со оштетување на функцијата на бубрезите не се проценети во клинички испитувања.

Истражувањата на транспорт *in vitro* покажале дека ситаглиптин е супстрат на р-гликопротеин и на органски анјонски транспортер - 3 (OAT3). Пробенецид го инхибирал транспортот на ситаглиптин *in vitro* со посредство на OAT3, иако ризикот од клинички значајни интеракции се смета за мал. Не е испитана истовремената примена на ситаглиптин со инхибитори OAT3 *in vivo*.

Циклоспорин: Спроведено е испитување на ефекти на циклоспорин, моќен инхибитор на р-гликопротеин, на фармакокинетиката на ситаглиптин. При истовремена примена на една перорална доза на ситаглиптин од 100 mg и една перорална доза на циклоспорин од 600 mg AUC на ситаглиптин се зголемил за околу 29%, а C_{max} за околу 68%. Овие промени во фармакокинетиката на ситаглиптин не се сметаат за клинички значајни. Бубрежниот клиренс на ситаглиптин не е значајно променет. Затоа не се очекуваат позначајни интеракции со други инхибитори на р-гликопротеин.

Ефекти на ситаглиптин на други лекови

Дигоксин: Ситаглиптин имал мал ефект на концентрацијата на дигоксин во плазмата. По истовремена примена на дигоксин во доза од 0,25 mg и ситаглиптин во доза од 100 mg на ден во траење од 10 дена, AUC на дигоксин во плазмата се зголемил во просек за 11%, а C_{max} во плазмата во просек за 18%. Не се препорачува прилагодување на дозата на дигоксин. Сепак,

пациентите со ризик од токсичност на дигоксин треба да се следат кога ситаглиптин и дигоксин се применуваат истовремено.

Податоците од *in vitro* истражувањата укажуваат на тоа дека ситаглиптин не ги инхибира ниту ги индуцира изоензимите CYP450. Во клинички испитувања ситаглиптин не ја променил значајно фармакокинетиката на метформин, глибурид, симвастатин, розиглитазон, варфарин или перорални контрацептиви, овозможувајќи *in vivo* доказ за ниска склоност за предизвикување интеракција со супстратите CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 и органски катјонски транспортер (OCT). Ситаглиптин може да биде благ инхибитор на р-гликопротеин *in vivo*.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Нема соодветни податоци за примена на ситаглиптин кај бремени жени. Истражувањата кај животни покажале репродуктивна токсичност на ситаглиптин при високи дози (видете дел 5.3).

Ограничената количина на податоци укажува на тоа дека примената на метформин кај бремени жени не е поврзана со зголемен ризик од конгенитални малформации. Истражувањата кај животни со метформин не покажале штетни ефекти на бременоста, развојот на ембрионот и фетусот, младенчето и постигнатиот развој (исто така видете дел 5.3).

Gluformin Combi не смее да се зема за време на бременост. Ако пациентката сака да забремени, лекувањето треба да се прекине и пациентката веднаш да се префрли на лекување со инсулин.

Доење

Не се спроведени истражувања на комбинацијата на активни супстанции во овој лек кај животни во лактација. Истражувањата спроведени со активни супстанции посебно покажале дека и ситаглиптин и метформин, се излучуваат во млекото на стаорци во лактација. Метформин во мали количини се излучува во мајчиното млеко. Не е познато дали ситаглиптин се излучува во мајчиното млеко. Затоа жените кои дојат не смеат да земаат Gluformin Combi (видете дел 4.3).

Плодност

Податоците од истражувањата кај животни не покажуваат дека лекувањето со ситаглиптин има ефект врз плодноста кај мажјациите ниту кај женките. Нема податоци за луѓето.

4.7 Влијание врз способноста за управување со моторни возила и ракување со машини
Gluformin Combi не влијае или занемарливо влијае на способноста за управување со моторни возила и ракување со машини. Сепак, при управување со моторни возила или ракување со машини треба да се земе предвид дека при примена на ситаглиптин пријавена е вртоглавица и поспаност.

Пациентите исто така треба да се предупредат дека постои ризик од развој на хипогликемија кога Gluformin Combi се зема во комбинација со сулфониуреа или со инсулин.

4.8 Несакани дејства

Преглед на сигурносен профил

Не се спроведени терапевтски клинички испитувања со Gluformin Combi таблетите, меѓутоа покажана е биоеквиваленција на лекот Gluformin Combi и истовремена примена на комбинација на ситаглиптин и метформин (видете дел 5.2).

Пријавени се сериозни несакани дејства вклучувајќи и панкреатитис и реакција на пречувствителност.

Хипогликемија е пријавена во комбинација со сулфониуреа (13,8 %) и инсулин (10,9 %).

Ситаглиптин и метформин

Табеларен приказ на несакани дејства

Несаканите дејства во продолжение се наведени според MedDRA префериран израз и класифицирани се по органски системи и вкупна зачестеност (Табела 1). Зачестеноста се дефинира како: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), многу ретко ($< 1/10\ 000$) и непознато (не може да се процени од достапните податоци).

Табела 1: Зачестеност на несакани дејства утврдени од плацебо контролирани клинички испитувања на само ситаглиптин и метформин и искуства по ставање на лекот во промет

Несакани дејства	Зачестеност на несакано дејство
Нарушување на крвта и лимфниот систем	
Тромбоцитопенија	Ретко
Нарушувања на имунолошкиот систем	
Реакции на пречувствителност вклучувајќи и анафилактички одговори ^{*,†}	Непозната зачестеност
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	
хипогликемија [†]	Често
Нарушувања на нервниот систем	
Поспаност	Помалку често
Нарушувања на дишниот систем, градниот кош и медијастинумот	
Интерстициска болест на белите дробови [*]	Непозната зачестеност
Нарушувања на дигестивниот систем	
Пролив	Помалку често
Гадење	Често
Надуеност	Често
Констипација	Помалку често
Болка во горниот дел на абдоменот	Помалку често
Повраќање	Често
Акутен панкреатитис ^{*,†,‡}	Непозната зачестеност
Хеморагиски и некротизирачки панкреатитис со или без смртен исход ^{*,†}	Непозната зачестеност
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
пруритус [*]	Помалку често
ангиоедем ^{*,†}	Непозната зачестеност
исип ^{*,†}	Непозната зачестеност

уртикарија ^{*,†}	Непозната зачестеност
Кожен васкулитис ^{*,†}	Непозната зачестеност
Ексфолијативни состојби на кожата вклучувајќи и Стивенс-Џонсонов синдром ^{*,†}	Непозната зачестеност
Булозен пемфигоид [*]	Непозната зачестеност
Нарушувања на мускулно-коскениот систем и сврзно ткиво	
артралгија [*]	Непозната зачестеност
миалгија [*]	Непозната зачестеност
Болка во екстремитетите [*]	Непозната зачестеност
Болка во грбот [*]	Непозната зачестеност
артропатија [*]	Непозната зачестеност
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем	
нарушување на функцијата на бубрезите [*]	Непозната зачестеност
Акутен застој на бубрезите [*]	Непозната зачестеност

^{*} Несканите дејства се утврдени со следење по ставање на лекот во промет

[†] Видете дел 4.4.

^{*} Видете извадок "Испитување на кардиоваскуларна сигурност TECOS" во продолжение.

Опис на избрани несакани дејства

Некои несакани дејства се забележани почесто во испитувањата на комбинирана примена на ситаглиптин и метформин со други лекови за лекување дијабетес отколку во испитувањата на ситаглиптин и метформин сами. Тоа вклучувало и хипогликемија (зачестеност многу често со сулфониуреа и инсулин), констипација (честа со суфлониуреа), периферен едем (често со пиоглитазон) како и главоболка и сува уста (помалку често со инсулин).

Ситаглиптин

Во монотерапевстички испитувања на ситаглиптин во доза од 100 mg еднаш на ден во однос на плацебо, пријавените несакани дејства биле: главоболка, хипогликемија, констипација и вртоглавица.

Несакани дејства пријавени кај најмалку 5% од тие пациенти, без оглед дали се поврзани со лекот или не, вклучувале инфекција на горниот респираторен тракт и назофарингитис. Дополнително, пријавени се и остеоартритис како и болка во екстремитетите, со категорија на зачестеност помалку често (зачестеноста кај пациенти лекувани со ситаглиптин била > 0,5% поголема отколку во контролната група).

Метформин

Гастроинтестинални симптоми биле пријавени многу често во клинички испитувања и по ставање на метформин во промет. Гастроинтестиналните симптоми како гадење, повраќање, пролив, болки во абдоменот и губење на апетит најчесто се јавуваат во текот на почеток на терапијата и во поголем број случаи спонтано сами се повлекуваат. Дополнителни несакани дејства поврзани со метформин вклучуваат метален вкус (често), лактацидоза, нарушување на функцијата на црниот дроб, хепатитис, уртикарија, еритем и чешање (многу ретко). Долготрајно лекување со метформин е поврзано со намалена апсорпција на витаминот B12, што

во многу ретки случаи може да доведе до клинички значајна дефициенција на витаминот В12 (на пр. мегалобластна анемија).

Категоријата на зачестеност се темели на податоци достапни од Збирниот извештај за особините на лекот за метформин достапен на пазарот на Европска Унија.

Педијатриска популација

Во клинички испитувања на ситаглиптин/метформин кај педијатриски пациенти со дијабетес мелитус тип 2 на возраст од 10 до 17 години профилот на несакани дејства начелно бил споредлив со оној забележан кај возрасни. Кај педијатриски пациенти лекувањето со ситаглиптин било поврзано со зголемен ризик од хипогликемија, независно од тоа дали примале инсулин како основна терапија или не.

Испитување на кардиоваскуларна сигурност TECOS

Испитувањето на процена на кардиоваскуларниот исход кај примена на ситаглиптин (англ. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) вклучувало 7332 пациенти лекувани со ситаглиптин во доза од 100 mg на ден (или 50 mg на ден ако почетниот eGFR бил ≥ 30 и < 50 ml/min/1,73 m²) и 7339 пациенти кои примале плацебо кај популација на пациенти предвидени за лекување. Двете терапии биле додаток на стандардното лекување насочено на регионални стандардни вредности HbA_{1c} и фактори на кардиоваскуларен (KV) ризик. Вкупната инциденција на сериозни несакани дејства кај пациенти лекувани со ситаглиптин била слична на онаа кај пациенти кои примале плацебо.

Кај популацијата на пациенти предвидена за лекување, инциденцијата на тешка хипогликемија меѓу пациентите кои на почетокот на испитувањето применувале инсулин и/или сулфониуреа изнесувала 2,7% кај пациенти лекувани со ситаглиптин и 2,5% кај оние кои примале плацебо, инциденцијата на тешка хипогликемија помеѓу пациентите кои не применувале инсулин и/или сулфониуреа на почетокот на испитувањето изнесувала 1,0% кај пациенти лекувани со ситаглиптин и 0,7% кај оние кои примале плацебо. Инциденцијата независно од потврдени настани на панкреатитис изнесувала 0,3% кај пациенти лекувани со ситаглиптин и 0,2% кај оние кои примале плацебо.

Пријавување на несакани дејства

По добивање одобрение за лекот, важно е пријавувањето на сомневање за несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот помеѓу придобивките и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите 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

Во контролирани клинички испитувања кај здрави испитаници давани се еднократни дози до најмногу 800 mg ситаглиптин. Во едно испитување при доза од 800 mg ситаглиптин забележано е минимално продолжување на QTc-интервалот кое не се смета за клинички значајно. Нема искуства со дози повисоки од 800 mg во клинички испитувања. Во испитувања на повеќекратна доза од фаза I не се забележани значајни клинички несакани дејства на ситаглиптин со дози до најмногу 600 mg на ден во текот на најмногу 10 дена и во доза од 400 mg на ден во текот на најмногу 28 дена.



Предозирање со големи дози на метформин (или веќе постоечки ризик од развој на лактацидоза може да доведе до лактацидоза која бара итна болничка медицинска интервенција. Најефикасен начин на отстранување на лактат и метформин е хемодијализа.

Во клинички испитувања со хемодијализа во траење од 3-4 часа биле отстранети 13,5% од дозата на лекот. Ако е тоа клинички оправдано, може да се размисли за продолжување на хемодијализата. Не е познато дали може ситаглиптин да се отстрани со перитонеална дијализа.

Во случај на предозирање, треба да се применат вообичаени супортивни мерки, на пр. да се отстрани неапсорбираниот материјал од гастроинтестиналниот тракт, да се воведат клиничко следење (вклучувајќи и ЕКГ) и по потреба да се започне со супортивна терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: Лекови за лекување шеќерна болест; комбинации на орални лекови за снижување на гликоза во крвта, АТК ознака: A10BD07

Gluformin Combi содржи комбинација на два антихипергликемиски лекови со комплементарен механизам на делување кој ја подобрува контролата на гликемија кај пациенти со дијабетес тип 2: ситаглиптин хидрохлорид, инхибитор на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4), и метформин хидрохлорид, лек од групата на бигваниди.

Ситаглиптин

Механизам на дејство

Ситаглиптин хидрохлорид е моќен и многу селективен орален инхибитор на ензимот дипептидил пептидаза 4 (DPP-4), наменет за лекување дијабетес тип 2. Инхибиторите на DPP-4 припаѓаат на групата лекови кои го зголемуваат дејството на инкретин. Со инхибиција на ензимот DPP-4, ситаглиптин го зголемува нивото на два познати активни инкретински хормони, пептид-1 сличен на глукагон (англ. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) и инсулинотропен полипептид зависен од гликоза (англ. *glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP). Инкретините се дел од ендогениот систем кој учествува во физиолошка регулација на хомеостаза на гликоза. Кога концентрациите на гликоза во крвта се нормални или покачени, GLP-1 и GIP ја зголемуваат синтезата на инсулин и неговото отупуштање од бета клетките на панкреасот. GLP-1 го снижува и лачењето на глукагон од алфа клетките на панкреасот, што доведува до намалување на производство на гликоза во црниот дроб. Кога нивото на гликоза во крвта е ниско, отпуштањето на инсулин не е засилено и секрецијата на глукагон не е супримирана. Ситаглиптин е моќен и високо селективен инхибитор на ензимот DPP-4 такашто при терапевтски концентрации не ги инхибира нему сродните ензими DPP-8 или DPP-9. По својата хемиска структура и фармаколошко дејство, ситаглиптин се разликува од аналогот на GLP-1, инсулин, сулфониуреа или меглитинид, бигванидите, агонистите на рецепторот за активација на пролиферација на пероксисом- γ (PPAR γ), инхибиторот на алфа гликозидаза и аналог на амилин.

Во дводневно испитување кај здрави испитаници, ситаглиптин сам ја покачил концентрацијата на активен GLP-1 додека метформин сам ја покачил концентрацијата и на активниот и на вкупниот GLP-1 до сличен степен.

Истовремената примена на ситаглиптин и метформин имала дополнителен ефект на концентрацијата на активниот GLP-1. Ситаглиптин, но не и метформин, ја покачил концентрацијата на активен GIP.

Клиничка ефикасност и сигурност

Гледајќи севкупно, ситаглиптин ја подобрил регулацијата на гликемија кај возрасни пациенти со дијабетес тип 2 кога се земал како монотерапија или во комбинирано лекување.

Во клинички испитувања ситаглиптин, како монотерапија, ја подобрил регулацијата на гликемија со значајно намалување на хемоглобинот A_{1c} (HbA_{1c}) и на гликозата на гладно како и по оброк. Сnižувањето на гликоза во плазмата на гладно (англ. *fasting plasma glucose*, FPG) забележано е при првата временска точка на мерење, т.е. по 3 недели. Забележаната инциденција на хипогликемија кај пациенти лекувани со ситаглиптин била слична со инциденцата забележана во плацебо-групата. Терапијата со ситаглиптин не довела до пораст на телесната тежина во однос на почетната. Забележани се подобрувања на заменски маркери на функцијата на бета клетки, вклучувајќи процена на модел на хомеостаза бета (англ. *Homeostasis Model Assessment- β* , НОМА- β), соодносот на пронисулин и инсулин како и мерката на одговор на бета клетки врз основа на тест на подносливост често предизвикани од оброк.

Испитувања на ситаглиптин во комбинација со метформин

Во 24-неделно плацебо контролирано клиничко испитување на процена на ефикасност и сигурност на додавање на ситаглиптин во доза од 100 mg еднаш на ден на псотоечката терапија со метформин, ситаглиптин значајно ги подобрил гликемиските параметри во споредба со плацебно. Промената на телесната тежина во однос на почетната била слична кај пациенти лекувани со ситаглиптин и оние кои примале плацебо. Во ова испитување пријавена е слична инциденција на хипогликемија кај пациенти лекувани со ситаглиптин во однос со плацебо.

Во 24-неделно плацебо контролирано факторијално испитување на почетна терапија, ситаглиптин во доза од 50 mg двапати на ден во комбинација со метформин (500 mg или 1000 mg двапати на ден) довел до значајно подобрување на гликемиските параметри во споредба со монотерапија на секој од тие лекови. Намалувањето на телесната тежина во групата која земала комбинација на ситаглиптин и метформин било слично на тоа забележано во групата која земала само метформин или плацебо; кај пациенти само на ситаглиптин немало промени во однос на почетната вредност. Инциденцијата на хипогликемија била слична во сите лекувани групи.

Испитување на ситаглиптин во комбинација со метформин и сулфонилуреа

Во 24-неделно плацебо контролирано испитување целта била да се оцени ефикасноста и сигурноста на ситаглиптин (100 mg еднаш на ден) како додаток на лекувањето со глимепирид (сам или во комбинација со метформин). Додавањето на ситаглиптин на глимепирид и метформин значително ги подобрило гликемиските параметри. Кај пациенти лекувани со ситаглиптин дошло до благо покачување на телесната тежина (+1,1 kg) во споредба со пациентите кои примале плацебо.

Испитување на ситаглиптин во комбинација со метформин и агонисти на PPAR γ

Во 26-неделно плацебо контролирано испитување целта била да се оцени ефикасноста и сигурноста на ситаглиптин (100 mg еднаш на ден) како додаток на комбинација на пиоглитазон и метформин. Додавањето на ситаглиптин на пиоглитазон и метформин значајно ги подобрило гликемиските параметри. Промената на телесната тежина во однос на почетната била слична кај пациенти лекувани со ситаглиптин и оние кои примале плацебо. Инциденцата на хипогликемија исто така била слична кај пациенти лекувани со ситаглиптин и оние кои примале плацебо.

Испитување на ситаглиптин во комбинација со метформин и инсулин

Во 24-неделно плацебо контролирано испитување целта била да се оцени ефикасноста и сигурноста на ситаглиптин (100 mg еднаш на ден) додаден на инсулин (во стабилна доза во текот на најмалку 10 недели) со или без метформин (најмалку 1500 mg). Кај пациенти кои земале претходно измешан инсулин, средната вредност на дозата била 70,9 U/ден. Кај пациенти кои земале немешан инсулин (со средно долго/долго дејство) средната вредност на дневна доза

била 44,3 U/ден. Податоците за 73% пациенти кои земале и метформин прикажани се во Табела 2.

Додавањето на ситаглиптин на инсулин значително ги подобрило гликемиските параметри. Ниту во една група немало значајни промени на телесната тежина во однос на почетните вредности.

Табела 2: Резултати на HbA_{1c} во плацебо контролирани испитувања на комбинирана терапија на ситаглиптин и метформин *

Испитување	Средна вредност на почетен HbA _{1c} (%)	Средна вредност на промена во однос на почетен HbA _{1c} (%)	Средна вредност на промена на HbA _{1c} (%) по корекција во однос на плацебо (95 % CI)
ситаглиптин 100 mg еднаш на ден додаден на дотогашната терапија со метформин ^{II} (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8; -0,5)
ситаглиптин 100 mg еднаш на ден додаден на дотогашната терапија со комбинација на глимепирид + метформин ^{II} (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1; -0,7)
ситаглиптин 100 mg еднаш на ден додаден на дотогашната терапија со комбинација на пиоглитазон + метформин ^I (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0; -0,5)
ситаглиптин 100 mg еднаш на ден додаден на дотогашната терапија со комбинација на инсулин + метформин ^{II} (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7; -0,4)
Почетна терапија (двапати на ден) ^{II} : ситаглиптин 50 mg + метформин 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8; -1,3)
Почетна терапија (двапати на ден) ^{II} : ситаглиптин 50 mg + метформин 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3; -1,8)

* Популацијата на сите лекувани пациенти (анализа по планиран план на испитување, англ. *intention-to-treat analysis*).

† Средни вредности на најмали квадратни грешки прилагодени на дотогашната антхипергликемиска терапија и вредности на почетокот на лекувањето.

‡ $p < 0,001$ во споредба со плацебо или плацебо + комбинирано лекување

§ HbA_{1c} (%) во 24-та недела.

¶ HbA_{1c} (%) во 26-та недела.

§ Средни вредности на најмали квадратни грешки прилагодени според примена на инсулин при прва посета (претходно мешан наспроти немешан [со средно долго или долго делување]) инсулин и вредност на почеток на лекувањето.

Во 52-дневно испитување во кое биле споредувани ефикасноста и сигурноста на додавање на ситаглиптин од 100 mg еднаш на ден или глипизид (сулфониуреа) кај пациенти кај кои гликемијата не е соодветно регулирана со монотерапија на метформин, ситаглиптин и глипизид биле слични во снижување на HbA_{1c} (средна вредност на снижување од -0,7% во однос на почетната вредност во 52-та недела со тоа што почетната вредност на HbA_{1c} во двете групи била приближно 7,5%). Средната вредност на дозата на глипизид во споредбена група била 10 mg на ден, со приближно 40% пациенти имале потреба од доза од ≤ 5 mg/ден во текот на целото испитување. Меѓутоа заради недоволна ефикасност, лекувањето го прекинале повеќе пациенти во групата на ситаглиптин отколку во онаа на глипизид. Пациентите лекувани со ситаглиптин имале значително намалување на средната вредност на телесна тежина (-1,5 kg) во однос на почетната вредност, во споредба со пациенти на глипизид кои имале значително зголемување на телесната тежина (+1,1 kg). Во ова испитување соодносот на проинсулин и инсулин, показател на ефикасност на синтеза и отпуштање на инсулин, се подобрил со ситаглиптин а се влошил при лекување со глипизид. Инциденцата на хипогликемија во групата на ситаглиптин (4,9%) била значително пониска од онаа во групата на глипизид (32,0%).

Во 24-неделно плацебо контролирано испитување со 660 вклучени пациенти испитувана е ефикасноста на ситаглиптин во заштеда на инсулин и сигурност на примена на ситаглиптин (100 mg еднаш на ден) додаден на гларгин инсулин со метформин (најмалку 1500 mg) или без него во текот на интензивна инсулинска терапија. Меѓу пациентите кои земале метформин, почетната вредност на HbA_{1c} била 8,70%, а почетната доза на инсулин била 37 IU/ден. Пациентите добиле упатства да ја титрираат дозата на гларгин инсулин во согласност со вредностите на гликоза во крвта од прст на гладно. Меѓу пациентите кои земале метформин, во 24 недела, порастот на дневна доза на инсулин бил 19 IU/ден кај пациенти лекувани со ситаглиптин, а 24 IU/ден кај пациенти кои примале плацебо. Снижувањето на вредноста на HbA_{1c} кај пациенти лекувани со ситаглиптин, метформин и инсулин изнесувало -1,35% во споредба со -0,90% кај пациенти кои се лекувани со плацебо, метформин и инсулин, што претставува разлика од -0,45% [95 % CI: -0,62; -0,29]. Инциденцијата на хипогликемија била 24,9% кај пациенти лекувани со ситаглиптин, метформин и инсулин, а 37,8% кај пациенти кои се лекувани со плацебо, метформин и инсулин. Таа разлика настанала главно заради поголем процент на пациенти во групата која примала плацебо, кои имале или повеќе епизоди на хипогликемија (9,1% наспроти 19,8%). Немало разлика во инциденцата на тешка хипогликемија.

Метформин

Механизам на дејство

Метформин е бивганид со антхипергликемиски ефекти кој ги снижува базалните вредности и вредностите на гликоза во плазмата по оброк. Не стимулира лачење на инсулин и со тоа не предизвикува хипогликемија.

Метформин може да дејствува преку три механизми:

- со смалување на производството на гликоза во црниот дроб со што ја инхибира глуконеогенезата и гликогенолизата
- во мускулите, умерено зголемувајќи ја чувствителноста на инсулин, со што се подобрува чувањето и искористувањето на гликоза во периферните ткива
- со одложување на апсорпцијата на гликоза во цревата.



Метформин ја стимулира интраклеточната синтеза на гликоген со индукција на гликоген синтазата. Метформин го зголемува транспортниот капацитет на поединечни типови на мембрански транспортери на гликоза (GLUT-1 и GLUT-4).

Клиничка ефикасност и сигурност

Кај луѓе, независно од дејствувањето на гликемија, метформин има поволен ефект на метаболизмот на липиди. Контролираните среднорочни и долгорочни клинички испитувања покажале дека метформин при терапевтски дози го намалува нивото на вкупен и LDL холестерол и триглицериди.

Во перспективно рандомизирано испитување (UKPDS) утврдени се долгорочни корисни ефекти на интензивна контрола на гликоза во крвта кај пациенти со дијабетес тип 2. Анализата на резултатите кај пациенти со прекумерна телесна тежина лекувани со метформин, по неуспешно лекување само со диета, покажало:

- значајно намалување на апсолутниот ризик од која било компликација поврзана со дијабетес во групата лекувана со метформин (29,8 настани на 1000 пациент-години) наспроти групата која била само на диета (43,3 настани на 1000 пациент-години), $p=0,0023$, наспроти обединети податоци за групите кои земале само сулфониуреа или применувале само инсулин (40,1 настани на 1000 пациент-години), $p=0,0034$
- значајно намалување на апсолутниот ризик од смртност поврзана со дијабетес-метформин: 7,5 настани на 1000 пациент-години; група само на диета: 12,7 настани на 1000 пациент-години, $p=0,017$
- значајно намалување на апсолутниот ризик од вкупната смртност: 13,5 настани на 1000 пациент-години кај пациенти на метформин наспроти 20,6 настани на 1000 пациент-години за група само на диета ($p=0,011$), наспроти 18,9 настани на 1000 пациент-години за обединети податоци на монотераписки групи на сулфониуреа или само на инсулин ($p=0,021$)
- значајно намалување на апсолутниот ризик од инфаркт на миокард-метформин: 11 настани на 1000 пациент-години, група само на диета: 18 настани на 1000 пациент-години ($p=0,01$).

Испитувањето TECOS било рандомизирано испитување спроведено кај 14 671 пациенти, кои припаѓаат на популацијата пациенти предвидена за лекување со вредности на HbA_{1c} од $\geq 6,5$ до 8,0% и со потврдена KV болест кои примале ситаглиптин (7332) во доза од 100 mg на ден (или 50 mg на ден ако почетниот eGFR бил ≥ 30 и < 50 ml/min/1,73 m²) или плацебо (7339) како додаток на стандардно лекување насочено на регионални стандардни вредности на HbA_{1c} и фактори на KV ризик. Во испитувањето не смееле да се вклучат пациенти кај кои eGFR бил < 30 ml/min/1,73 m². Испитуваната популација вклучувала 2004 пациенти на возраст од ≥ 75 години и 3324 пациенти со оштетена функција на бубрезите (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Во текот на испитувањето, вкупната проценета средна вредност (SD) на разлика во вредностите на HbA_{1c} помеѓу групата лекувана со ситаглиптин и онаа која примала плацебо изнесувала 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

Примарната кардиоваскуларна мерка на исход била составена од првиот настап на смрт заради кардиоваскуларна причина, инфаркт на миокардот без смртен исход, мозочен удар без смртен исход или хоспитализација заради нестабилна ангина. Секундарните кардиоваскуларни мерки на исход вклучувале прв настап на смрт заради кардиоваскуларна причина, инфаркт на миокард без смртен исход или настап на мозочен удар без смртен исход, прва појава на поедини елементи на примарни мерки на исход; смрт заради која било причина, како и хоспитализација заради конгестивен застој на срцето.

По средното време на следење од 3 години, ситаглиптин како додаток на стандардното лекување не го зголемил ризикот од значајни штетни кардиоваскуларни настани ниту ризик од

хоспитализација заради срцев застој кај пациенти со дијабетес тип 2 во споредба со стандардното лекување без ситаглиптин (Табела 3).

Табела 3: Стапката на обединети кардиоваскуларни исходи и клучен секундарен исход

	Ситаглиптин 100 mg		Плацебо		Сооднос на опасност (95% CI)	p-вредност [†]
	N (%)	Стапка на инциденција на 100 пациент-години*	N (%)	Стапка на инциденција на 100 пациент-години *		
Анализа кај популација на пациенти предвидени за лекување						
Број на пациенти	7,332		7,339			
Примарни обединети мерки на исход (смрт заради кардиоваскуларна причина, инфаркт на миокардот без смртен исход, мозочен удар без смртен исход или хоспитализација заради нестабилна ангина)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Секундарни обединети мерки на исход (смрт заради кардиоваскуларна причина, инфаркт на миокард без смртен исход или мозочен удар без смртен исход)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Секундарен исход						
Смрт заради кардиоваскуларна причина	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Сите случаи на инфаркт на миокард (со смртен исход и без него)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Сите случаи на мозочен удар (со смртен исход и без него)	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 заради која било причина	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Хоспитализација заради срцев застој [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Стапката на инциденција на 100 пациент-години се пресметува како $100 \times$ (вкупен број на пациенти кои имаат ≥ 1 настани во текот на применливиот период на изложеност по вкупен број на следење на пациент-години).

[†] Врз основана на Коксовиот модел стратифициран според региони. За обединетите мерки на исход, p-вредностите одговараат на испитувањето на инфериорност со кое сака да се докаже дека соодносот на опасност е помал од 1,3. За сите други мерки на исход, p-вредностите одговараат на испитувањето на разлика во сооднос на опасности.

[‡] Анализата на хоспитализација заради срцев застој прилагодена е за срцев застој во анамнеза на почетокот на испитувањето.

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови изземала обврска за поднесување на резултати од испитување на лекот кој содржи комбинација на ситаглиптин/метформин, во сите подгрупи на педијатриска популација со дијабетес мелитус тип 2.

Сигурноста и ефикасноста на додавање на ситаглиптин кај педијатриски пациенти на возраст од 10 до 17 години со дијабетес тип 2 и недеовлно добра регулација на гликемија со метформин, во комбинација со инсулин или без него, се оценувале во две испитувања во траење од 54 недели. Додавањето на ситаглиптин (кој се применувал во комбинација ситаглиптин+метформин или ситаглиптин+метформин со продолжено ослободување) се споредувало со додавање на плацебо на метформин или метформин со продолжено ослободување. Додека со анализа на обединети податоци од тие две испитувања докажано е дека комбинацијата на ситаглиптин+метформин/ситаглиптин+метформин со продолжено ослободување била супериорна на метформин со оглед на намалените вредности на HbA1c во 20 недели, резултатите од поединечни испитувања биле недоследни. Освен тоа, поголема ефикасност на ситаглиптин + метформин/ситаглиптин+метформин со продолжено ослободување во однос на метформин не е забележана во 54 недели. Затоа ситаглиптин/метформин заради недоволна ефикасност не смее да се применува кај педијатриски пациенти на возраст од 10 до 17 години (видете го делот 4.2 за информации за педијатриска примена).

5.2 Фармакокинетички својства

Ситаглиптин/метформин комбинирани таблети

Испитувањето на биоеквиваленција кај здрави испитаници покажало дека овие таблети кои содржат комбинација (ситаглиптин хидрохлорид/метформин хидрохлорид) се биоеквивалентни на истовремена примена на ситаглиптин фосфат и метформин хидрохлорид во форма на поединечни таблети.

Следните изјави ги одразуваат фармакокинетичките својства на поединечни активни супстанции на Gluformin Combi.

Ситаглиптин

Апсорпција

По перорална примена на доза од 100 mg кај здрави испитаници, ситаглиптин брзо се апсорбира, а максималните концентрации во плазмата (средно време T_{max}) настапуваат 1 до 4 часа по дозата; средниот AUC на ситаглиптин во плазмата бил 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$, а C_{max} 950 nM. Апсолутната биорасположливост на ситаглиптин е приближно 87%. Бидејќи истовременото земање на ситаглиптин со полномасен оброк нема влијание на фармакокинетиката, ситаглиптин може да се зема со храна или без неа.

AUC на ситаглиптин во плазмата се зголемува пропорционално на дозата. Пропорционалноста на дозата не е утврдена за C_{max} и C_{24hr} (зголемувањето на C_{max} било поголемо, а C_{24hr} помало од зголемувањето пропорционално на дозата).

Дистрибуција

Средниот волумен на дистрибуција на ситаглиптин во состојба на динамичка рамнотежа по еднократна интравенска примена на доза од 100 mg кај здрави испитаници е приближно 198 литри. Уделот на ситаглиптин реверзибилно врзан за протеините во плазмата е низок (38%).

Биотрансформација

Ситаглиптин примарно се елиминира неизменет преку урината, а мал дел се метаболизира. Приближно 79% од ситаглиптин во неизменета форма се излачува преку урината.

По перорална примена на доза [^{14}C] ситаглиптин приближно 16% радиокативност се излачува во форма на метаболит на ситаглиптин. Откриени се шест метаболити во трагови и не се очекува тие да придонесуваат на инхибициската активност на ситаглиптин на DPP-4 во плазмата. Истражувањата *in vitro* укажуваат на тоа дека за ограничениот метаболизам на ситаглиптин примарно е одговорен ензимот CYP3A4, со допринос на CYP2C8.

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

Елиминација

По перорална примена доза на [¹⁴C] ситаглиптин кај здрави испитаници, приближно 100% од применетата радиоактивност се елиминирала преку столица (13%) или преку урина (87%) во рок од една недела од дозирањето. Привидниот Терминален t_{1/2} на ситаглиптин по перорална доза бил околу 12,4 часа. Ситаглиптин минимално се акумулира по повеќекратни дози. Бубрежниот клиренс на ситаглиптин бил приближно 350 ml/min.

Елиминацијата на ситаглиптин примарно се одвива со излучување преку бубрезите и вклучува активна тубуларна секреција. Ситаглиптин е супстрат на хуман органски анијонски транспортер -3 (hOAT-3) кој би можел да биде вклучен во елиминација на ситаглиптин преку бубрезите. Не е утврдено клиничко значење на hOAT-3 во транспорт на ситаглиптин. Ситаглиптин исто така е супстрат на р-гликопротеин кој исто така би можел да биде вклучен во посредување во елиминација на ситаглиптин преку бубрезите. Меѓутоа, циклоспорин, инхибитор на р-гликопротеин, не го намалил бубрежниот клиренс на ситаглиптин. Ситаглиптин не е супстрат на транспортер OCT2, OAT1 или PEPT1/2. *In vitro*, ситаглиптин не инхибира транспорт посредуван со OAT3 (IC₅₀=160 μM) или со р-гликопротеин (до 250 μM) при терапевтски значајни концентрации во плазмата. Во клиничко испитување, ситаглиптин имал мал ефект на концентрацијата на дигоксин во плазмата, што укажува дека ситаглиптин би можел да биде благ инхибитор на р-гликопротеин.

Особености кај пациентот

Фармакокинетиката на ситаглиптин обично била слична кај здрави лица и кај пациенти со дијабетес тип 2.

Оштетување на функцијата на бубрезите

Во спроведено отворено испитување на примена на една доза од лекот се утврдила фармакокинетика на намалена доза на ситаглиптин (50 mg) кај пациенти со различни степени на хронично оштетување на функцијата на бубрезите во споредба со здрави контролни испитаници. Во испитувањето биле вклучени пациенти со благо до умерено и тешко оштетување на функцијата на бубрезите, како и пациенти со завршна фаза на бубрежна болест на хемодијализа. Освен тоа, со помош на популациска фармакокинетичка анализа проценети се ефектите на оштетување на функцијата на бубрезите на фармакокинетиката на ситаглиптин кај пациенти со шеќерна болест тип 2 и со благо, умерено или тешко оштетување на функцијата на бубрезите (вклучувајќи и завршна фаза на бубрежна болест).

Во споредба со здрави контролни испитаници, кај пациенти со благо оштетување на функцијата на бубрезите (GFR ≥ 60 to < 90 ml/min) и пациенти со умерено оштетување на функцијата на бубрезите (GFR ≥ 45 to < 60 ml/min) AUC на ситаглиптин во плазмата бил покачен 1,2 пати односно 1,6 пати. Бидејќи зголемувањата од овој ред не се клинички релевантни, кај овие пациенти не е потребно прилагодување на дозата.

AUC на ситаглиптин во плазмата бил покачен приближно 2 пати кај пациенти со умерено оштетување на функцијата на бубрезите (GFR ≥ 30 до < 45 ml/min) и приближно 4 пати кај пациенти со тешко оштетување на функцијата на бубрезите (GFR < 30 ml/min), вклучувајќи пациенти со завршна фаза на бубрежна болест на хемодијализа. Ситаглиптин умерено се отстранува со хемодијализа (13,5% по дијализа во траење од 3-4 часа започната 4 часа по дозата на лекот).

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Не е потребно прилагодување на дозата на ситаглиптин за пациенти со благо или со умерено оштетување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh резултат ≤ 9). Нема клиничко искуство

кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб (Child-Pugh резултат > 9). Но, бидејќи ситаглиптин примарно се елиминира преку бубрезите, не се очекува тешко оштетување на функцијата на црниот дроб да влијае на фармакокинетиката на ситаглиптин.

Повозрасни лица

Не е потребно прилагодување на дозата со оглед на возраста. Според анализата на податоци на популациска фармакокинетика од фаза I и II, возраста немала клинички значајно влијание на фармакокинетиката на ситаглиптин. Постарите испитаници (65 до 80 години) имале приближно 19% повисока концентрација на ситаглиптин во плазмата во споредба со помлади испитаници.

Педијатриска популација

Фармакокинетиката на ситаглиптин (по една доза од 50 mg, 100 mg или 200 mg) се испитувала кај педијатриски пациенти (на возраст од 10 до 17 години) со дијабетес тип 2. Кај таа популација AUC на ситаглиптин во плазмата прилагоден за дозата бил приближно 18% понизок отколку кај возрасни пациенти со дијабетес тип 2 по примена на доза од 100 mg. Тоа не се смета за клинички значајна разлика во споредба со возрасни пациенти врз основа на директниот PK/PD однос помеѓу јачина од 50 mg и 100 mg. Не се спроведени испитувања на ситаглиптин кај педијатриски пациенти помлади од 10 години.

Други особености на пациентот

Не е потребно прилагодување на дозата со оглед на полот, расата или индексот на телесна маса. Според композитна анализа на фармакокинетичките податоци од фаза I како и податоците за популациска фармакокинетика од фаза I и II, овие особености немаат клинички значаен ефект на фармакокинетиката на ситаглиптин.

Метформин

Апсорпција

По перорална доза на таблети со продолжено ослободување, апсорпцијата на метформин значајно е одложена во споредба со таблети со моментално ослободување, со T_{max} 7 часа (T_{max} за таблета со моментално ослободување е 2,5 часа).

Во состојба на рамнотежа, слично на формулациите со моментално ослободување, C_{max} и AUC не се зголемуваат пропорционално со примената доза. По поединечна перорална примена на 2000 mg метформин во форма на таблети со продолжено ослободување, површината под кривата на односот на концентрација на лекот во плазмата и времето (AUC) слична е на онаа забележана по примена на 1000 mg метформин во форма на таблети со моментално ослободување, двапати дневно (бид).

Интраиндивидуалната варијабилност на максимална концентрација во плазмата (C_{max}) и AUC на метформин со продолжено ослободување споредлива е со вредностите забележани кај таблети на метформин со моментално ослободување.

Кај примена на таблети со продолжено ослободување во состојба на гладување, AUC се намалува за 30% (нема влијание на C_{max} и T_{max}). Составот на храната речиси не ја менува просечната апсорпција на метформин од таблети со продолжено ослободување.

По повторена примена до 2000 mg метформин во форма на таблети со продолжено ослободување, не е забележана акумулација.

По поединечна перорална примена на 1000 mg метформин во форма на една таблета со продолжено ослободување во состојба на апсорпција по оброк, постигната е средна максимална

концентрација во плазмата од околу 1170 ng/ml со средно време од 6,75 часа (опсег од 4 до 12 часа).

Кај примена на таблети со продолжено ослободување од 1000 mg во услови на апсорпција по оброк, AUC се зголемува за 62 % (T_{max} се продолжува за околу 2 часа, но нема позначајна промена на C_{max}).

Дистрибуција

Врзувањето за протеини во плазмата е занемарливо. Метформин се одделува во еритроцити. Врвната концентрација во крвта е пониска отколку во плазмата, а се постигнува речиси во исто време. Еритроцитите се веројатно секундарен оддел за дистрибуција. Средната вредност на волуменот на дистрибуција (V_d) се движи помеѓу 63 – 276 l.

Биотрансформација

Метформин се излучува неизменет преку урината. Кај луѓето не се утврдени негови метаболити.

Елиминација

Бубрежниот клиренс на метформин е > 400 ml/min, што укажува на тоа дека се елиминира со гломеруларна филтрација и тубуларна секреција. По перорална доза очигледниот полуживот на терминална елиминација е приближно 6,5 h. Кога функцијата на бубрезите е оштетена, бубрежниот клиренс се намалува пропорционално на клиренсот на креатинин и полуживотот на елиминација се продолжува, што доведува до покачено ниво на метформин во плазмата.

5.3 Неклинички податоци за сигурност

Не се спроведени истражувања на ситаглиптин/метформин комбинирани таблети кај животни. Во истражувања на кучиња во траење од 16 недели не е забележана дополнителна токсичност на комбинацијата метформин и ситаглиптин во однос на примена само на метформин. Во ова истражување нивото на изложеност на ситаглиптин при кое не се забележани ефекти (англ. *no observed effect level*, NOEL) било приближно 6 пати поголемо од изложеноста кај луѓе, а NOEL нивото на изложеност на метформин приближно 2,5 пати поголемо од изложеност кај луѓето.

Следните податоци се однесуваат на резултатите од испитувањата на ситаглиптин или метформин поединечно.

Ситаглиптин

Токсичното дејствување на бубрезите и црниот дроб било забележано кај глодари при 58 пати поголема системска изложеност на лекот од нивото на изложеност кај луѓе, додека ниво без ефект е утврдено при 19 пати поголема изложеност кај луѓето. Кај стаорци забележани се абнормалности на секачите при ниво на изложеност 67 пати поголема од нивото на клиничка изложеност; во 14-неделно истражување кај стаорци утврдено е дека нивото нема ефект, со оглед на овој наод, представува изложеност од 58 пати поголема од нивото на клиничка изложеност. Не е познато значењето на овие наоди за луѓе. Минливи физички знаци поврзани со лекување, од кои некои упатуваат на невротоксичност, како дишење со отворена уста, повраќање бела пена, атаксија, тресење, намалена активност и/или згрбавено држење на телото забележани се кај кучиња при ниво на изложеност од околу 23 пати поголемо од нивото на клиничка изложеност. Хистолошки, освен тоа, забележано е незначителна или многу мала дегенерација на скелетни мускули при дози кои довеле до ниво на системска изложеност од околу 23 пати поголема од нивото на изложеност кај луѓе. Нивото без ефект за овие наоди било при ефект на изложеност 6 пати поголема од нивото на клиничка изложеност.

Ситаглиптин во претклинички истражувања не се покажал како генотоксичен. Ситаглиптин не бил канцероген кај глувци. Кај стаорци имало поголема инциденца на аденом и карцином на црниот дроб при ниво на системска изложеност 58 пати поголемо од нивото на изложеност кај луѓе. Бидејќи е утврдена корелација помеѓу хепатотоксичност на лекот и појава на неоплазија во црниот дроб на стаорци, при вака висока доза веројатно е зголемена инциденцата на тумор на црниот дроб како последица на хронично токсично дејство на црниот дроб. Бидејќи сигурносните граници се високи (19 пати повеќе од нивото без ефект) овие неопластични промени не се сметаат за значајни за ситуација кај луѓе.

Кај мажјаци и женки на стаорци на кои им е даден ситаглиптин пред и во текот на парењето не се забележани ефекти на плодноста поврзани со примена на лекот.

Ситаглиптин не покажал штетни ефекти на истражувањето на пренатален и постнатален развој спроведен кај стаорци.

Истражувањата на репродуктивна токсичност укажале на незначително поголема инциденца на пренатални малформации на ребра поврзани со лекувањето (недостаток, неразвиеност и брановидни ребра) кај младенчиња на стаорци при ниво на системска изложеност 29 пати поголема од нивото на изложеност кај луѓе. Токсичност за мајката забележана е кај женки на зајци при ниво на изложеност 29 пати поголемо од нивото на изложеност кај луѓе. Бидејќи границата на сигурност е висока, овие наоди не упатуваат на тоа дека постои значаен ризик за репродукција кај луѓето. Ситаглиптин во значителни количини се излучува во млекото на стаорци во лактација (сооднос млеко/плазма: 4:1).

Метформин

Претклиничките податоци не укажуваат на посебен ризик за луѓе врз основа на конвенционални испитувања на сигурносната фармакологија, токсичноста на повторени дози, генотоксичноста, канцерогениот потенцијал и репродуктивната токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Список на помошни супстанции

Слој на метформин со модифицирано ослободување

Хипромелоза
Магнезиум стеарат

Слој на ситаглиптин со моментално ослободување

Калциум хидрогенфосфат
Целулоза, микрокристална
Натриум стеарилфумарат
Кармелозанатриум, вмрежена

Филм-обвивка – Opadry II white (во јачина од 50 mg/1000 mg)

поли(винилен алкохол)
титан диоксид (E171)
макрогол 4000
талк

6.2

Инкомпатибилност

Нема.



6.3 Рок на траење

3 години

6.4 Посебни мерки при чување на лекот

Лекот не бара посебни услови на чување.

6.5 Вид и содржина на пакувањето

PVC/PVDC/Al блистери

Пакувањето содржи 56 таблети со модифицирано ослободување/кутија.

6.6 Посебни мерки на чување

Неискористениот лек или отпаден материјал треба да се отстраниво согласно со националните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје

Ул. Никола Парапунов бб 1000 Скопје

Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО РПОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРУВАЊЕ/ДАТУМ НА ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2022 година



