

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Јанувиа 25 mg филм-обложени таблети
Јанувиа 50 mg, филм-обложени таблети
Јанувиа 100 mg, филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Јанувиа 25 mg, филм-обложени таблети

Секоја таблета содржи ситаглиптин фосфат монохидрат, еквивалентно на 25 mg ситаглиптин.

Јанувиа 50 mg, филм-обложени таблети

Секоја таблета содржи ситаглиптин фосфат монохидрат, еквивалентно на 50 mg ситаглиптин.

Јанувиа 100 mg, филм-обложени таблети

Секоја таблета содржи ситаглиптин фосфат монохидрат, еквивалентно на 100 mg ситаглиптин.

За целосната листа на ексципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблета).

Јанувиа 25 mg, филм-обложени таблети

Округла филм-обложена таблета, со розева боја, со ознака “221” на едната страна.

Јанувиа 50 mg, филм-обложени таблети

Округла филм-обложена таблета, со светло крем боја, со ознака “112” на едната страна.

Јанувиа 100 mg, филм-обложени таблети

Округла филм-обложена таблета, со крем боја, со ознака “227” на едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

За возрасни пациенти со дијабетес мелитус тип 2, Јанувиа е индицирана за подобрување на контролата на гликемијата:

Како монотерапија:

- Кај пациенти неадекватно контролирани само со диета и вежбање и каде метформин не е соодветен за употреба поради контраиндикации или нетолеранција.

Како двојна перорална терапија во комбинација со:

- Метформин, кога диета и вежбање плус само метформин не обезбедуваат адекватна контрола на гликемија.
- Сулфонилуреа, кога диета и вежбање плус максимална толерантна доза само на сулфонилуреа не обезбедува адекватна контрола на гликемија и кога употребата на метформин е несоодветна поради контраиндикации или нетолеранција.



- Пероксизомниот, пролифераторски активиран, агонист на гама рецептор (PPAR γ) (пр. тиазолидинедион) кога употребата на агонистот на PPAR γ е соодветна и кога диета и вежбање плус само агонист на PPAR γ не обезбедуваат адекватна контрола на гликемија.

Како тројна перорална терапија во комбинација со:

- Сулфонилуреа и метформин, кога диета и вежбање плус двојна терапија со овие лекови не обезбедува адекватна контрола на гликемија.
- Агонист на PPAR γ и метформин кога употребата на PPAR γ агонисти е соодветна и кога диета и вежбање плус двојна терапија со овие лекови не обезбедува адекватна контрола на гликемија.

Јанувиа е исто така индицирана како дополнување на инсулин (со или без метформин) кога диета и вежбање плус стабилна доза на инсулин не обезбедуваат адекватна контрола на гликемијата.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дозата е 100 mg ситаглиптин еднаш на ден. Кога се употребува во комбинација со метформин и/или со PPAR γ агонист, дозата на метформин и/или PPAR γ агонист треба да се задржи, и Јанувиа да се прима истовремено.

Кога Јанувиа се употребува во комбинација со сулфонилуреа или со инсулин, треба да се размисли за намалување на дозата на сулфонилуреа или на инсулин, за да се намали ризикот од хипогликемија (види дел 4.4)

Доколку дозата на Јанувиа се пропушти, истата треба да се земе веднаш штом пациентот се сети. Не смее да се дуплира дозата во текот на истиот ден.

Посебни популации

Бубрежна инсуфициенција

Кога се смета на употреба на ситаглиптин во комбинација со друг анти-дијабетичен лек, треба да се проверат нивните услови за употреба кај пациенти со бубрежна инсуфициенција.

Кај пациенти со слаба бубрежна инсуфициенција (брзина на гломеруларна филтрација (GFR=glomerular filtration rate) ≥ 60 до <90 ml/min), не е потребно да се прилагодува дозата.

Кај пациенти со умерена бубрежна инсуфициенција (GFR ≥ 45 до <60 ml/min), не е потребно да се прилагодува дозата.

Кај пациенти со умерена бубрежна инсуфициенција (GFR ≥ 30 до <45 ml/min), дозата на Јанувиа е 50 mg дадена еднаш на ден.

Кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција (GFR <30 ml/min) или со терминален стадиум на бубрежна болест (ТСББ) (GFR <15 ml/min), вклучително и оние кои имаат потреба од хемодијализа или перитонеална дијализа, дозата на Јанувиа е 25 mg дадена еднаш на ден. Терапијата може да се даде без разлика на времето на спроведување на дијализата.

Бидејќи потребно е прилагодување на дозата врз основа на бубрежната функција, се препорачува да се направи проценка на бубрежната функција пред започнување на терапија со Јанувиа, а и понатаму на одредени периоди.

Хепатална инсуфициенција

Не е неопходно да се прилагодува дозата кај пациенти со слаба до умерено изразена хепатална инсуфициенција. Јанувиа не е испитувана кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција и затоа треба да се биде внимателен (види дел 5.2).

Оттука, бидејќи ситаглиптин примарно се елиминира преку бубрежите, не се очекува тешката хепатална инсуфициенција да влијае на фармакокинетиката на ситаглиптин.



Постари лица

Не е потребно да се прилагодува дозата според возраста.

Педијатриска популација

Ситаглиптин не треба да се употребува кај деца и адолесценти од 10 до 17 годишна возраст поради недоволна ефикасност. Моментално достапните податоци се опишани во деловите 4.8, 5.1 и 5.2. Ситаглиптин не бил испитуван кај педијатриски пациенти под 10 годишна возраст.

Начин на употреба

Јанувиа може да се зема со или без храна.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанца или кој било од ексципиентите наведени во дел 6.1 (види ги деловите 4.4. и 4.8).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при примена

Општи

Јанувиа не треба да се применува кај пациенти со дијабетес мелитус тип 1 и за третман на дијабетична кетоацидоза.

Акутен панкреатитис

Употребата на инхибитори на ДПП-4 била асоцирана со ризик од развој на акутен панкреатитис. Пациентите треба да бидат информирани за карактеристичните симптоми на акутен панкреатитис: постојана, силна абдоминална болка. Опоравување од панкреатитисот било забележано по прекин на ситаглиптин (со или без дополнителен третман), но пријавени се многу ретки случаи на некротизирачки или хеморагичен панкреатитис и/или смрт. Доколку постои сомневање за панкреатитис треба да се прекине со давање на Јанувиа и на други потенцијално сомнителни лекови: ако се потврди акутен панкреатитис, Јанувиа не треба повторно да се дава. Треба да се внимава кај пациентите со историја на панкреатитис.

Хипогликемија кога се применува во комбинација со други антихипергликемични лекови

Во клиничките испитувања на Јанувиа како монотерапија и како дел од комбинирана терапија со лекови за кои не се знае дека предизвикуваат хипогликемија (на пример метформин и/или агонисти на PPAR γ), нивоата на хипогликемија со ситаглиптин беа слични со нивоата кај пациентите кои примаа плацебо. Хипогликемија била забележана кога ситаглиптин бил употребуван во комбинација со инсулин или со сулфониуреа. Поради тоа, за да се намали ризикот од хипогликемија, треба да се размисли за примена на помала доза на сулфониуреа ила на инсулин (види дел 4.2).

Бубрежна инсуфициенција

Ситаглиптин се излачува преку бубрезите. За да се достигнат плазма концентрации на ситаглиптин слични на оние кај пациенти со нормална бубрежна функција, се препорачуваат пониски дозирања кај пациенти со GFR <45 ml/min, и кај оние со ТСББ кои имаат потреба од хемодијализа или перитонеална дијализа (види ги деловите 4.2 и 5.2).

Кога се смета на употреба на ситаглиптин во комбинација со друг анти-дијабетичен лек, треба да се проверат нивните услови за употреба кај пациенти со бубрежна инсуфициенција.

Реакции на преосетливост

По ставањето во промет, пријавени се сериозни реакции на преосетливост кај пациенти лекувани со ситаглиптин. Овие реакции вклучуваат анафилакса, ангиоедем и експлозивни состојби на кожата, вклучувајќи Стивенс-Џонсонов синдром. Овие реакции се појавиле во првите 3 месеци по започнувањето на лекувањето, при што некои се појавиле после примањето на првата доза. Доколку се



сомневате на реакција на преосетливост, прекинете го давањето на Јанувиа. Треба да се процени дали има други потенцијални причинители на појавата, и да се започне со алтернативен третман за дијабетесот.

Булозен пемфигоид

По ставањето во промет имало пријави за булозен пемфигоид кај пациенти кои земале инхибитори на ДПП-4 вклучително и ситаглиптин. Доколку постои сомневање за булозен пемфигоид, треба да се прекине давањето на Јанувиа.

Натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една таблета т.е. во основа би се рекло “без натриум”.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Дејство на други лекови врз ситаглиптин

Клиничките податоци опишани подолу укажуваат на тоа дека ризикот за појава на клинички значајни интеракции со други лекови применувани во исто време е низок.

In vitro студиите покажуваат дека примарниот ензим одговорен за ограниченото метаболизирање на ситаглиптин е CYP3A4, со придонес од CYP2C8. Кај пациенти со нормална бубрежна функција, метаболизирањето, вклучувајќи го и тоа преку CYP3A4, игра само мала улога во клиренсот на ситаглиптин. Метаболизирањето може да игра позначајна улога во елиминирањето на ситаглиптин во услови на тешка бубрежна инсуфициенција или кај пациенти во терминален стадиум на бубрежна болест (ТСББ). Поради оваа причина, силните инхибитори на CYP3A4 (на пр. кетоназол, итраконазол, ритонавир, кларитромицин) би можеле да ја променат фармакокинетиката на ситаглиптин кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција или ТСББ. Дејствата на силните инхибитори на CYP3A4 во услови на бубрежна инсуфициенција не беа проучени во клиничка студија.

In vitro студиите за транспорт покажаа дека ситаглиптин е субстрат за п-гликопротеин и органскиот анјонски транспортер (OAT3). Транспортот на ситаглиптин со посредство на OAT3 беше инхибиран *in vitro* од страна на пробенацид, иако ризикот за клинички значајни интеракции се смета дека е низок. Истовремената примена на инхибитори на OAT3 не беше проценувана *in vivo*.

Метформин: Истовремената примена на повеќекратни дози од 1000 mg метформин давани два пати на ден со 50 mg ситаглиптин не доведе до значителни промени на фармакокинетиката на ситаглиптинот кај пациенти со дијабетес тип 2.

Циклоспорин: Беше спроведена студија со цел да се процени ефектот на циклоспоринот, силен инхибитор на п-гликопротеин, врз фармакокинетските својства на ситаглиптинот. Истовремената примена на една орална доза од 100 mg ситаглиптин и една орална доза од 600 mg циклоспорин ги зголеми AUC и C_{max} на ситаглиптин за просечно 29% и 68%. Овие промени во фармакокинетските својства на ситаглиптин не се прифатени како клинички значајни. Реналниот клиренс на ситаглиптин не се промени значително. Следствено на ова, не би се очекувале релевантни интеракции со други инхибитори на п-гликопротеинот.

Дејства на ситаглиптин врз други лекови

Дигоксин: Ситаглиптин имаше мало дејство врз плазма концентрациите на дигоксин. После примената на 0.25 mg дигоксин, истовремено со 100 mg ситаглиптин дневно во текот на 10 дена, плазма AUC вредноста на дигоксин беше зголемена просечно за 11%, и плазма C_{max} вредноста просечно за 18%. Не се препорачува прилагодување на дозата на дигоксин. Сепак, пациентите кај кои постои ризик од токсичност од дигоксин треба да се следат кога ситаглиптин и дигоксин се применуваат истовремено.

In vitro податоците укажуваат на тоа дека ситаглиптин ништо и не индуцира ниту ги индуцира CYP450 изоензимите. Во клиничките студии, ситаглиптин не ги промени значително фармакокинетските својства на метформин, глибурид, симвастатин, росиглитазон, варфарин, или на оралните контрацептиви, обезбедувајќи *in vivo* доказ за мала способност да се предизвикаат интеракции со субстрати на CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, и органски катонски транспортер (OAT3). Ситаглиптин може да биде благ инхибитор на п-гликопротеинот *in vivo*.

4.6 Фертилитет, бременост и доене

Бременост

Не постојат соодветни податоци за примената на ситаглиптин кај бремени жени. Студиите кај животни покажаа репродуктивна токсичност при примена на високи дози (види дел 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето не е познат. Поради недостаток на податоци за ефектот кај луѓето, Јанувиа не треба да се применува во тек на бременост.

Доење

Не е познато дали ситаглиптин се излачува во млекото кај луѓето. Студиите кај животни покажаа излачување на ситаглиптин во млекото. Јанувиа не треба да се применува во периодот на доење.

Фертилитет

Студиите кај животни не укажуваат на влијание на ситаглиптин врз машкиот и женскиот фертилитет. Има недостаток на податоци за ефект кај луѓето.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

Јанувиа нема познато или има незначително влијание врз способноста за возење и управување со машини. Сепак, при возење и управување со машини треба да се има предвид дека беа пријавени случаи на вртоглавица и поспаност.

Дополнително, пациентите треба да се предупредат на ризикот од појава на хипогликемија кога Јанувиа се употребува во комбинација со лекови со сулфонилуреа или со инсулин.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Пријавени се сериозни несакани реакции вклучувајќи панкреатитис и реакции на преосетливост. Пријавена е појава на хипогликемија при употреба на комбинација со сулфонилуреа (4.7%-13.8%) и инсулин (9.6%) (видете дел 4.4).

Табеларно прикажување на несаканите реакции

Подолу (во табела 1) се наведени несаканите дејства поделени според системска класификација на органи и фреквенција. Фреквенцијата е дефинирана како: многу често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$, $< 1/10$); невообичаено ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ретко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); многу ретко ($< 1/10000$); и непознато (не може да се процени врз основа на расположливите податоци).

Табела 1. Фреквенција на несакани дејства утврдено врз основа на плацебо-контролираните клинички студии со монотерапија со ситаглиптин и искуството по ставањето во промет

Несакана реакција	Фреквенција на несакана реакција
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
тромбоцитопенија	Ретка
Нарушувања на имунолошкиот систем	
реакции на хиперсензитивност вклучувајќи анафилактички одговори ^{*,†}	Непозната фреквенција
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	
хипогликемија [†]	Честа
Нарушувања на нервниот систем	
главоболка	Честа
зашеметеност	Невообичаено
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
интерстицијално заболување на белите дробови [*]	Непозната фреквенција



Несакана реакција	Фреквенција на несакана реакција
Гастроинтестинални нарушувања	
опстипација	Невообичаена
повраќање*	Непозната фреквенција
акутен панкреатитис ^{*,†,‡}	Непозната фреквенција
фатален и нефатален хеморагичен и некротизирачки панкреатитис ^{*,†}	Непозната фреквенција
Нарушувања на кожа и поткожно ткиво	
пруритус*	Невообичаена
ангиоедем ^{*,†}	Непозната фреквенција
исип ^{*,†}	Непозната фреквенција
уртикарија ^{*,†}	Непозната фреквенција
кожен васкулитис ^{*,†}	Непозната фреквенција
ексфолијативни кожни состојби вклучително Стивенс-Џонсонов синдром ^{*,†}	Непозната фреквенција
булозен пемфигоид*	Непозната фреквенција
Нарушувања на мускулоскелетното и сврзното ткиво	
артралгија*	Непозната фреквенција
миалгија*	Непозната фреквенција
болка во грбот*	Непозната фреквенција
артропатија*	Непозната фреквенција
Бубрежни и уринарни нарушувања	
нарушена бубрежна функција*	Непозната фреквенција
акута бубрежна инсуфициенција*	Непозната фреквенција

*Несаканите реакции биле идентификувани преку надзор по ставањето во промет.

† Видете дел 4.4.

‡ видете подолу *TECOS* студија за кардиоваскуларна безбедност.

Опис на одредени несакани реакции

Дополнително на несаканите искуства поврзани со лекот, пријавените несакани искуства без разлика на причинската поврзаност со лекот кои се јавуваат кај најмалку 5% и почесто кај пациенти лекувани со ситаглиптин вклучуваат инфекција на горниот респираторен тракт и назофарингитис. Дополнителни несакани искуства пријавени без разлика на причинската поврзаност со лекот кои се јавиле почесто кај пациенти лекувани со ситаглиптин (кои не достигнуваат ниво од 5%, но се јавуваат со инциденца поголема од >0.5% во групата со ситаглиптин отколку во контролната група) вклучуваат остеоартритис и болка во екстремитетите.

Некои несакани реакции биле забележани почесто во студиите на комбинирана употреба на ситаглиптин со други антидијабетични лекови отколку во студиите на монотерапија со ситаглиптин. Овие реакции вклучуваат хипогликемија (многу честа фреквенција во комбинација со сулфонилуреа и метформин), инфлуенца (често со инсулин (со или без метформин)), гадење и повраќање (често со метформин), надуеност (често со метформин и пиоглитазон), опстипација (често во комбинација со сулфонилуреа и метформин), периферен едем (често со пиоглитазон или комбинација на пиоглитазон и метформин), поспаност и дијареа (невообичаено со метформин), и сува уста (невообичаено со инсулин (со или без метформин)).

Педијатриска популација

Во клиничките испитувања со ситаглиптин кај педијатриски пациенти со дијабетес мелитус тип 2 на возраст од 10 до 17 години, профилот на несакани реакции бил споредлив со оној забележан кај возрасните.



TECOS студија за кардиоваскуларна безбедност

Испитувањето за проценка на кардиоваскуларните исходи со Ситаглиптин (TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes Study) вклучувало 7332 пациенти лекувани со ситаглиптин од 100 mg дневно (или 50 mg дневно доколку основната проценета брзина на гломеруларна филтрација (eGFR= estimated Glomerular Rate Filtration) била ≥ 30 и < 50 mL/min/1.73 m²) и 7339 пациенти лекувани со плацебо кај популација со намера за лекување. И двете терапии биле додадени на вообичаените регионални стандарди за целна терапија на HbA_{1c} и КВ (кардиоваскуларни) ризик фактори. Вкупната инциденца на сериозни несакани настани кај пациентите кои примале ситаглиптин била слична со онаа кај пациентите кои примале плацебо.

Кај популацијата со намера за лекување, помеѓу пациентите кои во основа употребувале инсулин и/или сулфонилуреа, инциденцата на тешка хипогликемија била 2,7% кај пациентите лекувани со ситаглиптин и 2,5% кај пациентите лекувани со плацебо; помеѓу пациентите кои во основа не употребувале инсулин и/или сулфонилуреа, инциденцата на тешка хипогликемија била 1,0% кај пациентите лекувани со ситаглиптин и 0,7% кај пациентите лекувани со плацебо. Инциденцата на потврдена појава на настани со панкреатитис била 0,3% кај пациентите лекувани со ситаглиптин и 0,2% кај пациентите лекувани со плацебо.

Пријавување на претпоставени несакани реакции

Многу е важно пријавување на претпоставени несакани реакции по пуштањето во промет на лекот. Тоа овозможува постојано следење на односот корист/ризик на лекот. Се молат здравствените работници да пријавуваат било какви претпоставени несакани реакции преку 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 текот на контролирани клинички испитувања кај здрави субјекти, биле давани единечни дози до 800 mg ситаглиптин. Во една студија со дози од 800 mg ситаглиптин беа забележани минимални зголемувања во QTc, која вредност не се сметаше за клинички релевантна. Не постојат податоци од клинички студии за дози над 800 mg кај луѓе. Во фаза I на студии со мултипни дози, не биле забележани клинички несакани реакции поврзани со дозата при давање на ситаглиптин до 600 mg на ден во период и до 10 дена и до 400 mg на ден во период до 28 дена.

Во случај на предозирање, потребно е да се превземат вообичаените потребни мерки, т.е. да се отстрани нересорбираниот материјал од гастроинтестиналниот тракт, да се превземе клиничко следење (вклучувајќи и електрокардиограм) и доколку е потребно да се воведат потребната терапија.

Ситаглиптин слабо се дијализира. Во текот на клиничките студии е утврдено дека приближно 13.5 % од дозата се отстранува после хемодијализа во времетраење од 3-4 часа. Доколку е клинички потребно, може да се размисли за продолжена хемодијализа. Не е познато дали ситаглиптин се дијализира со перитонеална дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: анти-дијабетични лекови, инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4), АТС код: A10BH01.

Механизам на дејство

Јанувиа е член од класата на орални анти-хипергликемични продукти нарочени дипептидил пептидаза 4 инхибитори (DPP-4). На подобрувањето на контролата на гликемијата забележана со оваа лек може да влијае покачувањето на нивоата на активни инкретин хормони. Инкретин хормоните, вклучувајќи го пептидот сличен на глукагон-1 (GLP-1) и глюкоза-зависниот инсулинотропен пептид (GIP), се



ослободуваат во цревата во текот на денот, и нивните нивоа се покачуваат како одговор на оброкот. Инкретините се дел од ендогениот систем вклучен во физиолошката регулација на хомеостазата на глюкоза. Кога концентрациите на глюкоза во крвта се нормални или покачени, GLP-1 и GIP го зголемуваат создавањето и ослободувањето на инсулинот од бета клетките во панкреасот преку сигнални патеки, вклучувајќи цикличен AMP. Се покажа дека со лекувањето со GLP-1 или со DPP-4 инхибитори кај животни со дијабетес тип 2 се подобрува реакцијата на бета клетките на глюкоза и дека се стимулира биосинтезата и ослободувањето на инсулин. При повисоки нивоа на инсулин се зголемува искористувањето на глюкозата во ткивата. Понатаму, GLP-1 ја намалува секрецијата на глюкагон од алфа клетките во панкреасот. Намалените концентрации на глюкагон, заедно со повисоките нивоа на инсулин доведуваат до намалено хепатално производство на глюкоза, што резултира со намалување на нивото на глюкоза во крвта. Ефектите на GLP-1 и GIP се зависни од глюкозата така што кога концентрациите на глюкоза во крвта се ниски, не се забележува стимулација за ослободување на инсулин и супресија на секрецијата на глюкагон од GLP-1. И кај GLP-1 и кај GIP стимулацијата за ослободување на инсулин се засилува кога глюкозата ќе се покачи на вредности над просечните концентрации. Понатаму, GLP-1 не влијае на нормалниот одговор на глюкагонот на хипогликемија. Активноста на GLP-1 GIP е ограничена од страна на DPP-4 ензимот, кој брзо ги хидролизира инкретин хормоните со што се произведуваат неактивни продукти. Ситаглиптин ја спречува хидролизата на инкретин хормоните преку DPP-4, и на тој начин се покачуваат плазма концентрациите на активните форми на GLP-1 и GIP. Со покачување на нивото на активни инкретин хормони, ситаглиптин го зголемува ослободувањето на инсулинот и го снижува нивото на глюкагон на начин зависен од глюкозата. Кај пациенти со дијабетес тип 2 со хипергликемија, овие промени во нивото на инсулин и глюкагон доведуваат до снижување на вредноста на хемоглобин A_{1c} (HbA_{1c}) и до пониски концентрации на глюкоза после оброк и на празен stomak. Гликоза-зависниот механизам на дејствување на ситаглиптин е различен од механизмот на лековите на база на сулфониуреа, кои ја зголемуваат секрецијата на инсулин дури и кога нивото на глюкоза е ниско, што може да доведе до хипогликемија кај пациенти со дијабетес тип 2 и кај нормални субјекти. Ситаглиптин е моќен и високо селективен инхибитор на ензимот DPP-4 и во терапевтски концентрации не ги инхибира тесно-поврзаните ензими DPP-8 или DPP-9.

Во дводневна студија кај здрави лица, ситаглиптин даден самостојно ги зголеми концентрациите на активен GLP-1, додека метформин даден самостојно ја зголеми концентрацијата на активниот и вкупниот GLP-1 во сличен обем. Истовремената употреба на ситаглиптин и метформин има адитивен ефект на концентрациите на активен GLP-1. Ситаглиптин, но не и метформин, ги зголемил концентрациите на активен GIP.

Клиничка ефикасност и безбедност

Општо земено, ситаглиптин ја подобрува контролата на гликемијата кога се дава како монотерапија или како комбинирана терапија кај возрасни пациенти со дијабетес тип 2 (види во Табела 2).

Беа направени две студии за да се утврди ефикасноста и безбедноста на монотерапијата со ситаглиптин. Лекувањето со ситаглиптин 100 mg еднаш на ден како монотерапија доведе до значителни подобрувања на вредностите на HbA_{1c}, глюкоза во плазма на празен stomak (FPG), и нивото на глюкоза 2 часа после оброк (2-часовен PPG), во споредба со плацебо во две студии, во времетраење од 18 и 24 недели. Беше забележано подобрување на вредностите на сурогатните маркери за функцијата на бета клетките, вклучувајќи HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), односот проинсулин/инсулин, и вредностите за чувствителноста на бета клетките од често користените тестови за толеранција на храна. Кај пациентите лекувани со ситаглиптин беше забележана инциденца на хипогликемија слична со таа кај пациентите на плацебо. Телесната тежина не се покачи во однос на почетната вредност во ниту една од студиите со ситаглиптин, наспроти благото намалување на тежината кај пациентите кои примаа плацебо.

Во две 24-неделни студии на ситаглиптин како дополнителна терапија, една во комбинација со метформин и една во комбинација со проинсулин, ситаглиптин 100 mg еднаш на ден доведе до значителни подобрувања во гликемичните параметри споредено со плацебо. Промените во телесната тежина во однос на почетните вредности кај пациентите лекувани со ситаглиптин беа слични како во плацебо групата. Во овие студии беше забележана слична инциденца на хипогликемија кај пациентите лекувани со ситаглиптин или плацебо.



Беше изведена 24-неделна плацебо-контролирана студија за да се оцени ефикасноста и безбедноста на ситаглиптин (100 mg еднаш на ден) додаден на глимепирид или глимепирид во комбинација со метформин. Додавањето на ситаглиптин на глимепирид или глимепирид во комбинација со метформин доведе до значителни подобрувања на гликемичните параметри. Пациентите лекувани со ситаглиптин имаа благ пораст на телесната тежина во споредба со оние кои примиаа плацебо.

26-неделна плацебо контролирана студија била дизајнирана за евалуација на ефикасноста и безбедноста на ситаглиптин (100 mg еднаш на ден) додаден на комбинацијата на пиоглитазон и метформин. Додавањето на ситаглиптин на пиоглитазон и метформин овозможи значително подобрување на гликемичните параметри. Промените на телесната тежина од основната линија биле слични кај пациентите лекувани со ситаглиптин споредено со оние третирани со плацебо. Инциденцата на хипогликемија била слична и кај пациенти лекувани со ситаглиптин или плацебо.

24-неделна плацебо контролирана студија била дизајнирана за евалуација на безбедност и ефикасност на ситаглиптин (100 mg еднаш на ден) додаден на инсулин (во стабилна доза во времетраење од најмалку 10 недели) со или без метформин (најмалку 1,500 mg). Кај пациенти кои земаат претходно спремен инсулин, средната дневна доза изнесува 70.9 U/ден. Кај пациенти кои употребуваат претходно неподготвен инсулин (интермедиерен/долготраен) инсулин, средната дневна доза била 44.3 U/ден. Додавањето на ситаглиптин на инсулин овозможи значителни подобрувања на гликемичните параметри. И во двете групи немало значителна промена во телесната тежина од основната линија.

Во текот на 24-неделна плацебо-контролирана студија за факторите на иницијалната терапија, ситаглиптин 50 mg два пати на ден во комбинација со метформин (500 mg или 1000 mg два пати на ден) доведе до значително подобрување на гликемичните параметри споредено со која било од монотерапиите. Намалувањето на телесната тежина забележано кај комбинацијата од ситаглиптин и метформин беше слично на она забележано кај метформин даван индивидуално и кај плацебо; кај пациентите кои беа само на ситаглиптин не дојде до промени во однос на почетните вредности. Инциденцата на хипогликемија беше слична во сите групи.

Табела 2. HbA_{1c} резултати во студии со плацебо-контролирана монотерапија и со комбинирани терапија*

Студија	Средни вредности на основно ниво на HbA _{1c} (%)	Средна промена во однос на основното ниво на HbA _{1c} (%) [†]	Плацебо коригирана средна промена на HbA _{1c} (%) [‡] (95 % CI)
Студии со монотерапија			
Ситаглиптин 100 mg еднаш на ден [§] (N= 193)	8.0	-0.5	-0.6 [‡] (-0.8, -0.4)
Ситаглиптин 100 mg еднаш на ден (N= 229)	8.0	-0.6	-0.8 [‡] (-1.0, -0.6)
Студии со комбинирани терапија			
Ситаглиптин 100 mg еднаш на ден додаден на тековната терапија со метформин (N=453)	8.0	-0.7	-0.7 [‡] (-0.8, -0.5)
Ситаглиптин 100 mg еднаш на ден додаден на тековната терапија со пиоглитазон (N=163)	8.1	-0.9	-0.7 [‡] (-0.9, -0.5)
Ситаглиптин 100 mg еднаш на ден додаден на тековната терапија со глимепирид (N=102)	8.4	-0.3	-0.6 [‡] (-0.8, -0.3)
Ситаглиптин 100 mg еднаш на ден додаден на тековната терапија со глимепирид + метформин (N=115)	8.3	-0.6	-0.9 [‡] (-1.1, -0.7)
Ситаглиптин 100 mg еднаш на ден додаден на тековната терапија со пиоглитазон+метформин [#] (N=152) Недела 18	8.8		-0.7 [‡] (-1.0, -0.5)



Студија	Средни вредности на основно ниво на HbA _{1c} (%)	Средна промена во однос на основното ниво на HbA _{1c} (%) [†]	Плацебо коригирана средна промена на HbA _{1c} (%) [‡] (95 % CI)
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 на ден додаден на тековната терапија со инсулин (+/- метформин) [‡] (N=305)	8.7	-0.6 [‡]	-0.6 ^{‡,§} (-0.7, -0.4)

* Целата популација на лекувани пациенти (анализа со намера за лекување).

[†] Најмалите средни вредности се коригирани спрема претходниот антихипергликемичен терапевтски статус и основната вредност.

[‡] <0.001 во споредба со плацебо или плацебо + комбинирана терапија.

[§] HbA_{1c} (%) во 18-та недела.

^{||} HbA_{1c} (%) во 24-та недела.

[#] HbA_{1c} (%) во 26-та недела.

[†] најмалти средни вредности прилагодени за употребата на метформин при Посета 1 (да/не), употребата на инсулин при Посета 1 (претходно подготвен наспроти претходно неподготвен [интермедиерен или долготраен]), и вредноста на основната линија. Третман на напастените (употреба на метформин и инсулин) интеракции не биле значајни (p > 0.10).

Една 24-неделна активно (со метформин)-контролирана студија била дизајнирана за евалуација на ефикасноста и безбедноста на ситаглиптин 100 mg даден еднаш на ден (N=528) споредено со метформин (N=522) кај пациенти со неадекватна гликемична контрола на диета и вежбање и кои не биле подложени на антихипергликемична терапија (без терапија најмалку 4 месеци). Средната доза на метформин била приближно 1,900 mg на ден. Намалувањето на in HbA_{1c} од вредностите на основната линија од 7.2 % била -0.43 % за ситаглиптин и -0.57 % за метформин (според анализа на протокол). Вкупната инциденца на гастроинтестинални несакани реакции кои се сметале дека се поврзани со лекот кај пациенти лекувани со ситаглиптин била 2.7 % споредено со 12.6 % кај пациенти лекувани со метформин. Инциденцата на хипогликемија не била значително различна помеѓу двете терапевтски групи (ситаглиптин, 1.3 %; метформин, 1.9 %). И во двете групи дошло до намалување на телесната тежина во однос на основната линија (ситаглиптин, -0.6 kg; метформин -1.9 kg).

Во студија со која се споредувае ефикасноста и безбедноста од додавањето на ситаглиптин 100 mg еднаш на ден или глипизид (препарат на сулфониуреа) кај пациенти на монотерапија со метформин и со несоодветна контрола на гликемијата, ситаглиптин се покажа сличен на глипизидот во намалувањето на HbA_{1c}. Просечната доза на глипизид користена во споредбената група беше 10 mg на ден, при што во текот на студијата на приближно 40 % од пациентите им беше потребна доза на глипизид од ≤ 5 mg/на ден. Сепак, во групата со ситаглиптин поголем број пациенти го прекинаа третманот поради недостаток на ефикасност отколку во групата со глипизид. Кај пациентите лекувани со ситаглиптин се забележа значително просечно намалување на тежината во однос на почетните вредности, наспроти значителен пораст на тежината кај пациентите кои примаа глипизид (-1.5 наспроти +1.1 kg). Во оваа студија, односот проинсулин/инсулин – кое е маркер за ефикасноста на синтезата и ослободувањето на инсулинот – се подобри при лекувањето со ситаглиптин, а се влоши при лекувањето со глипизид. Инциденцата на хипогликемија во групата лекувана со ситаглиптин (4.9 %) беше значително пониска отколку во групата лекувана со глипизид (32.0 %).

Една 24-неделна плацебо-контролирана студија која опфаќала 660 пациенти била дизајнирана за евалуација на ефикасноста на ситаглиптин во заштеда на инсулин и безбедноста на ситаглиптин (100 mg еднаш на ден) даден како дополнување на инсулин (ларгин или базал-болус) со метформин (најмалку 1,500 mg) за време на интензивирање на инсулинската терапија. Почетната вредност на HbA_{1c} била 8.74%, а почетната доза на инсулин била 37 IU/ден.

Пациентите биле обучени да ја титрираат нивната доза на инсулин ларгин врз основа на вредностите на глюкоза во крв земена од прст на гладно. Во 24-тата недела зголемувањето на дневната доза на инсулин била 19 IU/ден кај пациентите лекувани со ситаглиптин и 24 IU/ден кај пациентите лекувани со плацебо.



Намалувањето на HbA_{1c} кај пациентите лекувани со ситаглиптин и инсулин (со или без метформин) бил -1.31% во споредба со -0.87% кај пациентите лекувани 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 лекувани со ситаглиптин и инсулин (со или без метформин) и 36.8% кај пациентите лекувани со плацебо и инсулин (со или без метформин). Разликата се должи главно на повисокиот процент на пациенти во групата со плацебо кои имале појава на 3 или повеќе епизоди на хипогликемија (9.4 наспроти 19.2%). Немало разлика во инциденцата на тешка хипогликемија.

Кај пациенти со умерено до тешко бубрежно нарушување било спроведено испитување за споредба на ситаглиптин во доза од 25 mg или 50 mg еднаш на ден со глипизид во доза од 2,5 до 20 mg/ден. Во ова испитување биле вклучени 423 со хронично бубрежно нарушување (проценета брзина на гломеруларна филтрација <50 ml/min). По 54 недели, средното намалување на HbA_{1c} од основната линија било -0.76% со ситаглиптин и -0.64% со глипизид (според анализа на протокол). Во ова испитување, профилот на безбедност и ефикасност на ситаглиптин во доза од 25 mg или 50 mg дадена еднаш на ден бил воглавно сличен на тој забележан кај другите испитувања со монотерапија кај пациенти со нормална бубрежна функција. Инциденцата на појава на хипогликемија во групата со ситаглиптин (6,2%) беше значително пониска од онаа во групата со глипизид (17.0%). Исто така имаше значителна разлика помеѓу групите во однос на промена на телесната тежина од основната линија (ситаглиптин -0.6 kg; глипизид +1.2 kg).

Друго испитување за споредба на ситаглиптин во доза од 25 mg еднаш на ден со глипизид во доза од 2,5 до 20 mg/ден било спроведено кај 129 пациенти со ТСББ (терминален стадиум на бубрежна болест) кои биле на дијализа. По 54 недели, средното намалување на HbA_{1c} од основната линија било -0.72% со ситаглиптин и -0.87% со глипизид. Во ова испитување, профилот на безбедност и ефикасност на ситаглиптин во доза од 25 mg еднаш на ден бил воглавно сличен на тој забележан кај другите испитувања со монотерапија кај пациенти со нормална бубрежна функција. Инциденцата на појава на хипогликемија не се разликуваше значително помеѓу двете тераписки групи (ситаглиптин 6.3%; глипизид 10.8%).

Во друго испитување кое вклучуваше 91 пациент со дијабетес тип 2 и хронично бубрежно нарушување (креатинин клиренс < 50 ml/min), безбедноста и толерабилноста на терапијата со ситаглиптин од 25 mg или 50 mg еднаш на ден биле воглавно слични на терапијата со плацебо. Дополнително, по 12 недели, средните намалувања на HbA_{1c} (ситаглиптин -0.59 %; плацебо -0.18 %) и на глукоза во плазма на празен стомак (FPG) (ситаглиптин -25.5 mg/dL; плацебо -3.0 mg/dL) биле воглавно слични на оние забележани во другите испитувања со монотерапија кај пациенти со нормална бубрежна функција (види дел 5.2).

TECOS била рандомизирана студија кај 14.671 пациент во популација со намера за лекување со HbA_{1c} од ≥ 6.5 до 8.0 % со востановено кардиоваскуларно заболување кои примале ситаглиптин (7332) од 100 mg дневно (или 50 mg дневно доколку основната проценета брзина на гломеруларна филтрација (eGFR= estimated Glomerular Rate Filtration) била ≥ 30 и < 50 mL/min/1.73 m²) или плацебо (7339) кои биле додадени на додадени на вообичаените регионални стандарди за целна терапија на HbA_{1c} и КВ (кардиоваскуларни) ризик фактори. Пациентите со eGFR < 30 mL/min/1.73 m² не биле вклучени во студијата. Популацијата во оваа студија вклучувала 2004 пациенти ≥ 75 годишна возраст и 3324 пациенти со бубрежно нарушување (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²).

Во тек на студијата, севкупната проценета средна (SD) разлика на HbA_{1c} помеѓу групите лекувани со ситаглиптин и плацебо била 0.29 % (0.01), 95 % CI (-0.32, -0.27); p < 0.001.

Примарната кардиоваскуларна крајна точка била збир од прва појава на кардиоваскуларна смрт, нефатален инфаркт на миокардот, нефатален мозочен удар или хоспитализација заради нестабилна ангина. Секундарните кардиоваскуларни крајни точки вклучувале прва појава на кардиоваскуларна смрт, нефатален инфаркт на миокардот или нефатален мозочен удар, прва појава на индивидуални компоненти од примарниот збир; морталитет од било каква причина и болнички премортем по конгестивна срцева слабост.

По среден период на следење од 3 години, ситаглиптин, кога бил додаден на вообичаената терапија, не го зголемил ризикот од големи несакани кардиоваскуларни настани или ризикот од хоспитализација заради



срцева слабост во споредба со вообичаената терапија без ситаглиптин кај пациенти со дијабетес тип 2 (Табела 3).

Табела 3. Стапки на Збирни кардиоваскуларни исходи и Клучни секундарни исходи

	Ситаглиптин 100 mg		Плацебо		Стапка на ризик (95% CI)	p-вредност [†]
	N (%)	Стапка на инциденца на 100 пациент- години*	N (%)	Стапка на инциденца на 100 пациент- години*		
Анализа кај популација со намера за лекување						
Број на пациенти	7,332		7,339		0.98 (0.89–1.08)	<0.001
Примарен збиен краен исход (кардиоваскуларна смрт, нефатален инфаркт на миокард, нефатален мозочен удар или хоспитализација заради нестабилна ангина)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2		
Секундарен збиен краен исход (кардиоваскуларна смрт, нефатален инфаркт на миокард или нефатален мозочен удар)	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6		
Секундарен исход						
Кардиоваскуларна смрт	380 (5.2)	1.7	366 (5.0)	1.7	1.03 (0.89–1.19)	0.711
Сите видови на инфаркт на миокард	300 (4.1)	1.4	316 (4.3)	1.5	0.95 (0.81–1.11)	0.487
Сите видови на мозочен удар	178 (2.4)	0.8	183 (2.5)	0.9	0.97 (0.79–1.19)	0.760
Хоспитализација заради нестабилна	116 (1.6)	0.5	129 (1.8)	0.6	0.90 (0.70–1.16)	0.419
Смрт заради било каква 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 е пресметана како $100 \times$ (вкупен број на пациенти со ≥ 1 настан за време на прифатливиот период на изложеност за вкупните пациент-години на следење).

[†] Базирано на моделот на Cox поделен по регион. За збирните крајни точки, p-вредностите кореспондираат на тестот на неинфериорност кој стреми да покаже дека стапката на ризик е помала од 1.3. За сите други крајни точки, p-вредностите кореспондираат на тестот на разлики во стапките на ризик.

[‡] Анализата за хоспитализација заради срцева слабост била прилагодена за историја на срцева слабост во основата.

Педијатриска популација

Едно 54-неделно, двојно слепо испитување било спроведено за да се процени ефикасноста и безбедноста на ситаглиптин 100 mg еднаш дневно кај педијатриски пациенти (10 до 17 годишна возраст) со дијабетес тип 2 кои не биле на анти-хипергликемична терапија најмалку 12 недели (со HbA1c 6,5% до 10%) или биле на стабилна доза на инсулин најмалку 12 недели (со HbA1c 7% до 10%). На пациентите по случаен избор им било давано ситаглиптин 100 mg еднаш дневно или плацебо за време од 20 недели.

Средната основна линија на HbA1c била 7,5%. Терапијата со ситаглиптин 100 mg не обезбедила значајно подобрување на HbA1c за 20 недели. Намалувањето на HbA1c кај пациенти третирани со ситаглиптин (N=95) била 0,0% во споредба со 0,2% кај пациенти третирани со плацебо (N=95), разлика од -0,2% (95% CI: -0.7, 0.3). Видете го делот 4.2.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

После орална примена на доза од 100 mg кај здрави субјекти, ситаглиптин се ресорбираше брзо, со постигнување на највисоки плазма концентрации (просечен T_{max}) 1-4 часа после земањето на дозата, просечната плазма AUC вредност на ситаглиптин беше 8.52 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$, а C_{max} беше 950 nM. Апсолутната биорасположивост на ситаглиптин е приближно 87 %. Со оглед на тоа што истовременото земање на оброк богат со маснотии со ситаглиптин немаше никакво влијание врз фармакокинетиката, Јанувиа може да се зема со или без храна.

Плазма AUC на ситаглиптин се зголемува правопрпорционално во однос на дозата. Не е утврдена пропорционална зависност од дозата за C_{max} и C_{24hr} (C_{max} се зголемуваше повеќе отколку правопрпорционално, додека C_{24hr} се зголемуваше помалку отколку правопрпорционално).

Дистрибуција

Просечниот волумен на дистрибуција во стабилна состојба после една 100-mg интравенска доза ситаглиптин кај здрави субјекти е приближно 198 литри. Фракцијата ситаглиптин реверзибилно врзана за плазма протеините е ниска (38%).

Биотрансформација

Ситаглиптин примарно се елиминира непроменет преку урината, а само помал дел се метаболизира. Приближно 79 % од ситаглиптинот непроменет се излачува во урината.

После [^{14}C] орална доза на ситаглиптин, приближно 16% од радиоактивноста беше екскретирана како метаболити на ситаглиптин. Шест метаболити беа детектирани на ниво на трагови и не се очекува истите да придонесат во плазма DPP-4 инхибиторната активност на ситаглиптин. *In vitro* студиите покажуваат дека примарниот ензим одговорен за ограниченото метаболизирање на ситаглиптин е CYP3A4, со придонес од CYP2C8.

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

Елиминација

После давање на орална доза [^{14}C] ситаглиптин на здрави субјекти, приближно 100 % од дадената радиоактивност беше елиминирана преку фецесот (13 %) или урината (87 %) во рок од една недела по примањето на дозата. Утврдената крајна $t_{1/2}$ вредност после 100 mg орална доза ситаглиптин изнесуваше приближно 12.4 часа. Ситаглиптин само минимално се акумулира при мултипно дозирање. Реналниот клиренс беше приближно 350 mL/min.

Елиминацијата на ситаглиптин примарно се одвива преку бубрежното излачување и вклучува активна тубуларна секреција. Ситаглиптин е субстрат за хуман органски анјон-транспортер-3 (hOAT-3), кој може да е вклучен во реналната елиминација на ситаглиптин. Не е утврдена клиничка релевантност на hOAT-3 во транспортот на ситаглиптин. Ситаглиптин исто така е и супстрат на п-гликопротеин, кој исто така може да е вклучен во посредување во реналната елиминација на ситаглиптин. Сепак, циклоспоринот, кој е инхибитор на п-гликопротеинот, не го намали реналниот клиренс на ситаглиптин. Ситаглиптин не е субстрат за транспортерите OCT2, OAT1 или PEPT1/2. *In vitro*, ситаглиптин не го инхибираше транспортот посредуван од страна OAT3 ($\text{IC}_{50}=160 \mu\text{M}$) или на п-гликопротеинот (се до 250 μM) во терапевтски релевантни плазма концентрации. Во клиничката студија ситаглиптин имаше слабо дејство врз плазма концентрациите на дигоксин, што укажува на тоа дека ситаглиптин може да е слаб инхибитор на п-гликопротеинот.

Карактеристики кај пациентите

Фармакокинетските својства на ситаглиптин генерално без единични кај здрави субјекти и кај пациенти со дијабетес тип 2.

Бубрежно нарушување

Беше спроведена „отворена“ студија (open-label study) во единечна доза за да се оцени фармакокинетиката на намалена доза ситаглиптин (50 mg) кај пациенти со различен степен на хронична ренална инсуфициенција, споредено со нормални, здрави контролни субјекти. Студијата вклучуваше пациенти со слаба, умерена и тешка ренална инсуфициенција, како и пациенти во терминален стадиум на



бубрежно заболување (ТСББ) на хемодијализа. Дополнително, биле проценувани ефектите на бубрежната инсуфициенција врз фармакокинетиката на ситаглиптин кај пациенти со дијабетес тип 2 и слаба, умерена или тешка бубрежна инсуфициенција (вклучително и ТСББ) користејќи фармакокинетички анализи на популацијата.

Во споредба со нормални здрави контролни субјекти, плазма нивото на AUC на ситаглиптин било зголемено за приближно 1,2-пати и 1,6-пати, соодветно кај пациенти со слаба бубрежна инсуфициенција ($GFR > 60$ до <90 ml/min) и кај пациенти со умерена бубрежна инсуфициенција ($GFR > 45$ до <60 ml/min). Бидејќи зголемувања од овој обем не се од клиничко значење, кај овие пациенти не е потребно прилагодување на дозата.

Плазма нивото на AUC на ситаглиптин било зголемено приближно за два пати кај пациентите со умерен степен на бубрежна инсуфициенција ($GFR > 30$ до <45 ml/min), додека кај пациентите со тежок степен на бубрежна инсуфициенција ($GFR < 30$ ml/min) вклучително и пациенти со ТСББ на хемодијализа беше забележан пораст од 4 пати. Ситаглиптин споро се отстранува со хемодијализа (13.5 % во тек на хемодијализа во времетраење од 3-4 часа, започната 4 часа после примањето на дозата). За да се постигнат плазма концентрации на ситаглиптин слични на оние кај пациенти со нормална бубрежна функција, се препорачува употреба на пониски дози кај пациенти со $GFR < 45$ ml/min (види дел 4.2)

Хепатално нарушување

За пациенти со слаб и умерен степен на хепатална инсуфициенција (Child-Pugh вредност ≤ 9) не е потребно прилагодување на дозата. Не постои клиничко искуство кај пациенти со тешко хепатално нарушување (Child-Pugh вредност > 9). Сепак, со оглед на тоа што ситаглиптин примарно се елиминира преку бубрезите, не се очекува тешкото хепатално нарушување да има влијание врз фармакокинетиката на ситаглиптин.

Постари лица

Не е потребно прилагодување на дозата во зависност од возраста. Возраста немаше клинички значајно влијание врз фармакокинетиката на ситаглиптин во текот на популационата фармакокинетичка анализа на податоците од Фаза 1 и Фаза 2. Постарите субјекти (на возраст 65-80 години) имаа приближно 19 % повисоки плазма концентрации на ситаглиптин споредено со помладите субјекти.

Педијатриска популација

Фармакокинетиката на ситаглиптин (единечна доза од 50 mg, 100 mg или 200 mg) била истражувана кај педијатриски пациенти (10 до 17 годишна возраст) со дијабетес тип 2. Кај оваа популација, AUC од прилагодената доза на ситаглиптин во плазмата била приближно 18% пониска во споредба со онаа кај возрасни пациенти со дијабетес тип 2 со доза од 100 mg. Ова не се смета за клинички значајна разлика во споредба со возрасните пациенти врз основа на рамниот ПК/ПД сооднос помеѓу дозата од 50 mg и 100 mg. Не биле спроведени испитувања со ситаглиптин кај педијатриски пациенти на возраст < 10 години.

Карактеристики за останатите пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата во зависност од полот, расата или индексот на телесна маса (BMI). Овие карактеристики немаа клинички значаен ефект врз фармакокинетиката на ситаглиптин, што беше утврдено со сложена анализа на фармакокинетичките податоци за Фаза 1 и популациона фармакокинетичка анализа на податоците од Фаза 1 и Фаза 2.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

При системска изложеност на глодари на вредности 58 пати повисоки отколку нивото на изложеност кај луѓето, беа забележани бубрежна и хепатална токсичност. Додека при изложување на ниво 19 пати повисоко од тоа кај луѓето не беа забележани никакви ефекти. При изложување на стаорци на ниво 67 пати повисоко од тоа во клиничките испитувања беа забележани аномалии во забите инцизиви, додека за истиот овој наод нивото на кос не се најдоа ефектите зголемување од 58 пати, базирано на 14-неделна студија кај стаорци. Релевантноста на овие наоди за луѓето не е позната. При изложување на кучиња на вредности 23 пати повисоки од клиничките вредности, беа забележани минливи физички знаци поврзани



со лекувањето од кои некои укажуваат на невро-токсичност, како дишење со отворена уста, саливација, бела пенеста повратена маса, атаксија, треперење, намалена активност и/или згрбавен став. Понатаму, многу слаба до слаба дегенерација на скелетните мускули беше забележана хистолошки при дози на системско изложување приближно 23 пати повисоки од нивото на изложеност на луѓето. Нивото на кое не се најдоа ефекти за истиот овој наод е зголемување од 6 пати во однос на клиничките нивоа на изложување.

Во претклиничките студии не беше утврдено дека ситаглиптин е генотоксичен. Ситаглиптин не е карциноген кај глумците. Кај стаорците беше забележана зголемена инциденца на хепатални аденоми и карциноми при системска изложеност 58 пати повисока од нивото на кое се изложуваат луѓето. Со оглед на тоа што хепатотоксичноста се покажа дека е во корелација со индуцирањето на хепатални неоплазми кај стаорците, оваа зголемена инциденца на хепатални тумори кај стаорците веројатно е секундарна во однос на хроничната хепатална токсичност при толку високи дози. Поради високата безбедносна граница (19 пати повисоко ниво, без ефекти), овие неопластични промени не се сметаат релевантни за луѓето.

Не беа забележани несакани дејства во поглед на фертилитетот кај машки и женски стаорци на кои им беше даван ситаглиптин пред и во текот на парењето.

Во текот на пред/постнатална развојна студија изведена кај стаорци, ситаглиптин не покажа несакани дејства.

Студиите за репродуктивна токсичност покажаа слабо зголемување на инциденцата на фетални малформации на ребрата поврзани со лекувањето (отсуство, хипопластични и брановидни ребра) кај породот на стаорците при нивоа на системско изложување за 29 пати поголеми од нивоата на кои се изложуваат луѓето. Матернална токсичност беше забележана кај зајаци, при изложување на 29 пати повисоки нивоа отколку нивото на кое се изложуваат луѓето. Поради високата безбедносна граница, овие наоди не укажуваат на релевантен ризик за репродукцијата кај луѓето. Ситаглиптин се излучува во значителни количини во млекото на стаорците (однос млеко/плазма: 4:1).

6. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Содржина на таблетата:

микрокристална целулоза (E460), калциум хидроген фосфат, анхидриден (E341), натриум кроскармелоза (E468), магнезиум стеарат (E470b), натриум стеарил фумарат

Филм-обвивка:

Поли(винил алкохол), макрогол 3350, талк (E553b), титаниум диоксид (E171), црвен железно-оксид (E172), жолт железно-оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилност

Нема на располагање.

6.3 Рок на траење

3 години.

6.4 Специјални мерки на претпазливост при чување

Овој лек нема потреба од специјални услови за чување.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Непровидни блистер пакувања (PVC/PE/PVDC и алуминиум). Пакувања од 28 филм-обложени таблети во перфорирани блистери за поединечно дозирање.

6.6 Посебни мерки за отстранување

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните прописи.



7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Мерк Шарп & Дохмe ИДЕА ГмбХ Луцерн Швајцарија – Претставништво Скопје
Ул. Даме Груев бр. 28, 5-ти кат, Скопје, Р. Северна Македонија
Тел.: 3217 268

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Јанувиа 25 mg, филм-обложени таблети: 11-3820/1 од 08.04.2021
Јанувиа 50 mg, филм-обложени таблети: 11-3821/1 од 08.04.2021
Јанувиа 100 mg, филм-обложени таблети: 11-3822/1 од 08.04.2021

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ / ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО

Датум на првото одобрение: 28.мај.2009
Датум на обнова на одобрение: 16.октомври.2017

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември 2022

Детални информации за овој лек се достапни на веб-страницата на Европската агенција за лекови (ЕМЕА):
<http://www.emea.europa.eu/>

