

1. NAZIV LIJEKA

ALTUXERIN 25 mg filmom obložena tableta

ALTUXERIN 50 mg filmom obložena tableta

ALTUXERIN 100 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ALTUXERIN 25 mg filmom obložena tableta

Jedna tableta sadrži 28,343 mg sitagliptin-hidrohlorid monohidrata što odgovara 25 mg sitagliptina.

ALTUXERIN 50 mg filmom obložena tableta

Jedna tableta sadrži 56,685 mg sitagliptin-hidrohlorid monohidrata što odgovara 50 mg sitagliptina.

ALTUXERIN 100 mg filmom obložena tableta

Jedna tableta sadrži 113,370 mg sitagliptin-hidrohlorid monohidrata što odgovara 100 mg sitagliptina.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci pogledajte dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

ALTUXERIN 25 mg filmom obložena tableta

Okrugla, ružičasta, bikonveksna, filmom obložena tableta s oznakom „ST 25“ na jednoj strani, promjera 5,7-6,6 mm.

ALTUXERIN 50 mg filmom obložena tableta

Okrugla, svijetlo ružičasta, bikonveksna, filmom obložena tableta s oznakom „ST 50“ na jednoj strani, promjera 7,7-8,6 mm.

ALTUXERIN 100 mg filmom obložena tableta

Okrugla, svijetlo smeđa, bikonveksna, filmom obložena tableta s oznakom „ST 100“ na jednoj strani, promjera 9,7-10,6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kod odraslih pacijenata sa dijabetesom mellitus tipa 2, ALTUXERIN je indiciran za poboljšanje regulacije glikemije:

kao monoterapija:

- kod pacijenata neodgovarajuće kontrolisanih samo dijetom i fizičkom aktivnošću i kod kojih metformin nije prikladan za liječenje zbog kontraindikacija ili nepodnošljivosti.

kao dvojna peroralna terapija, u kombinaciji:

- sa metforminom kada dijeta i fizička aktivnost uz samo metformin ne omogućavaju odgovarajuću regulaciju glikemije.

- sa sulfonilurejom kada dijeta i fizička aktivnost uz najvišu podnošljivu dozu same sulfonilureje ne omogućavaju odgovarajuću regulaciju glikemije, a metformin nije prikladan za liječenje zbog kontraindikacija ili nepodnošljivosti.

- sa agonistom receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama (*engl. peroxisome proliferator-activated receptor gamma*, PPAR, (tj. tiazolidindionom), kada je primjena agonista PPAR primjerena te kada dijeta i fizička aktivnost uz samo agonist PPAR ne omogućavaju odgovarajuću regulaciju glikemije.

kao trojna peroralna terapija, u kombinaciji:

- sa sulfonilurejom i metforminom kada dijeta i fizička aktivnost uz dvojni terapiju ovim lijekovima ne omogućavaju odgovarajuću regulaciju glikemije.

- sa agonistom PPAR i metforminom kada je primjena agonista PPAR primjerena te kada dijeta i fizička aktivnost uz dvojni terapiju ovim lijekovima ne omogućavaju odgovarajuću regulaciju glikemije.

ALTUXERIN je također indiciran kao dodatak inzulinu (sa ili bez metformina) kada dijeta i fizička aktivnost uz stabilnu dozu inzulina ne omogućavaju odgovarajuću regulaciju glikemije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza je 100 mg sitagliptina jedanput na dan. Kada se uzima u kombinaciji sa metforminom i/ili agonistom PPAR, mora se zadržati ista doza metformina i/ili agonista PPAR, uz istovremenu primjenu lijeka ALTUXERIN.

Kada se ALTUXERIN uzima u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, može se razmotriti niža doza sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (pogledati dio 4.4).

Ako pacijent propusti da uzme dozu lijeka ALTUXERIN, treba je uzeti čim se sjeti. Ne smije se uzeti dvostruka doza istog dana.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Kada se razmatra primjena sitagliptina u kombinaciji sa drugim lijekom protiv dijabetesa, mora se provjeriti koji su uslovi primjene kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije [GFR] ≥ 60 do < 90 ml/min) nije potrebno prilagođavanje doze.

Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR \geq 45 do $<$ 60 ml/min) nije potrebno prilagođavanje doze.

Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR \geq 30 do $<$ 45 ml/min) doza ALTUXERIN je 50 mg jedanput na dan.

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR \geq 15 do $<$ 30 ml/min) ili onih u završnoj fazi bubrežne bolesti, (engl. end stage renal disease, ESRD) (GFR $<$ 15 ml/min), uključujući i one kojima je potrebna hemodijaliza ili peritonealna dijaliza, doza ALTUXERIN je 25 mg jedanput na dan. Lijek se može primijeniti neovisno o vremenu dijalize.

Obzirom da se doza prilagođava na osnovu bubrežne funkcije, preporučuje se procijeniti bubrežnu funkciju prije uvođenja ALTUXERIN -a te periodično nakon toga.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. ALTUXERIN nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, te je potreban oprez (pogledati dio 5.2).

Međutim, kako se sitagliptin izlučuje prvenstveno bubrežima, ne očekuje se da će teško oštećenje jetre utjecati na farmakokinetiku sitagliptina.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze s obzirom na dob.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene sitagliptina kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Sitagliptin se može uzimati sa hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1 (pogledati dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Općenito

ALTUXERIN se ne smije primjenjivati kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1 ili za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Akutni pankreatitis

Primjena inhibitora DPP-4 povezuje se sa rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Pacijente treba informisati o karakterističnom simptomu akutnog pankreatitisa: perzistentnoj jakoj boli u abdomenu. Nakon obustave sitagliptina uočeno je povlačenje pankreatitisa (sa ili bez potpornog liječenja), međutim prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragijskog pankreatitisa i/ili smrti. Ako se posumnja na pankreatitis, mora se prekinuti primjena lijeka ALTUXERIN i drugih lijekova za koje se sumnja da bi ga mogli izazvati; ako se potvrdi akutni pankreatitis, liječenje lijekom ALTUXERIN ne smije se ponovno započeti. Potreban je oprez pri liječenju pacijenata sa pankreatitisom u anamnezi.

Hipoglikemija pri uzimanju u kombinaciji sa drugim antihyperglikemijskim lijekovima

U kliničkim ispitivanjima lijeka **ALTUXERIN** kao monoterapije ili kao dio kombinovane terapije sa lijekovima za koje nije poznato da uzrokuju hipoglikemiju (tj. metforminom i/ili agonistom PPAR), stope prijavljenih hipoglikemija kod pacijenata koji su uzimali sitagliptin bile su podjednake onoj kod pacijenata koji su uzimali placebo. Hipoglikemija je uočena kad se sitagliptin uzimao u kombinaciji sa inzulinom ili sulfonilurejom. Stoga se mogu razmotriti niže doze sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (pogledati dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Sitagliptin se izlučuje bubrežima. Kako bi se postigle koncentracije sitagliptina u plazmi slične onima kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, preporučuju se niže doze kod pacijenata sa GFR-om < 45 ml/min, kao i kod pacijenata u završnoj fazi bubrežne bolesti kojima je potrebna hemodijaliza ili peritonealna dijaliza (pogledati dijelove 4.2 i 5.2).

Kada se razmatra primjena sitagliptina u kombinaciji sa drugim lijekom protiv dijabetesa, mora se provjeriti koji su uslovi primjene tog lijeka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Reakcije preosjetljivosti

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti kod pacijenata liječenih sitagliptinom. Te reakcije uključuju anafilaksiju, angioedem i ekfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom. Ove su reakcije nastupile unutar prva 3 mjeseca nakon početka liječenja, a u nekim slučajevima prijavljene su već nakon prve doze. Pri sumnji na reakciju preosjetljivosti mora se prekinuti uzimanje lijeka **ALTUXERIN**. Treba procijeniti druge moguće uzroke te započeti liječenje dijabetesa drugim lijekovima.

Bulozni pemfigoid

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je bulozni pemfigoid kod pacijenata koji uzimaju inhibitore DPP-4, uključujući sitagliptin. Pri sumnji na bulozni pemfigoid treba prekinuti liječenje lijekom **ALTUXERIN**.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na sitagliptin

Klinički podaci, opisani u nastavku, ukazuju na nizak rizik od klinički značajnih interakcija pri istovremenoj primjeni sa drugim lijekovima.

Istraživanja in vitro ukazuju na to da je za ograničeni metabolizam sitagliptina primarno odgovoran CYP3A4, a doprinosi mu i CYP2C8. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega metabolizam, uključujući onaj putem CYP3A4, igra tek manju ulogu u klirensu sitagliptina. Metabolizam može igrati značajniju ulogu u eliminaciji sitagliptina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnoj fazi bubrežne bolesti. Iz tog razloga moguće je da potentni inhibitori CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromicin) mogu promijeniti farmakokinetiku sitagliptina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnom fazom bubrežne bolesti. Učinci potentnih inhibitora CYP3A4 kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nisu procijenjeni u kliničkom ispitivanju.

Istraživanja transporta in vitro pokazala su da je sitagliptin supstrat p-glikoproteina i organskog anionskog transportera-3 (OAT3). Probenecid je inhibirao transport sitagliptina posredovan OAT3 in vitro, premda se rizik od klinički značajnih interakcija smatra niskim. Nije ispitivana istovremena primjena s inhibitorima OAT3 in vivo.

Metformin: Kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 istovremena primjena višekratnih doza metformina od 1000 mg dvaput na dan i sitagliptina u dozi od 50 mg dvaput na dan nije značajnije promijenila farmakokinetiku sitagliptina.

Ciklosporin: Provedeno je ispitivanje procjene učinka ciklosporina, potentnog inhibitora p-glikoproteina, na farmakokinetiku sitagliptina. Istovremenom primjenom jednokratne oralne doze sitagliptina od 100 mg i jednokratne oralne doze ciklosporina od 600 mg, AUC sitagliptina povećao se za približno 29%, a C_{max} za približno 68%. Ove promjene u farmakokinetici sitagliptina nisu se smatrale klinički značajnim. Bubrežni klirens sitagliptina nije bio značajno promijenjen. Stoga se ne očekuju značajne interakcije sa drugim inhibitorima p-glikoproteina.

Učinci sitagliptina na druge lijekove

Digoksin: Sitagliptin je imao mal učinak na koncentracije digoksina u plazmi. Nakon istovremene primjene digoksina u dozi od 0,25 mg sa sitagliptinom u dozi od 100 mg na dan, tokom 10 dana, AUC digoksina u plazmi porastao je za prosječno 11%, a C_{max} u plazmi za prosječno 18%. Ne preporučuje se prilagođavanje doze digoksina. Ipak, pacijenti sa rizikom od toksičnosti digoksina moraju se pratiti kada se sitagliptin i digoksin primjenjuju istovremeno.

Podaci iz *in vitro* istraživanja ukazuju na to da sitagliptin ne inhibira niti inducira izoenzime CYP450. U kliničkim ispitivanjima sitagliptin nije značajno promijenio farmakokinetiku metformina, gliburida, simvastatina, roziglitazona, varfarina ili oralnih kontraceptiva, pružajući *in vivo* dokaz o niskoj sklonosti za uzrokovanje interakcija sa supstratima CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i organskog kationskog transportera (OCT). Sitagliptin može biti blagi inhibitor p-glikoproteina *in vivo*.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni sitagliptina kod trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama (pogledati dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Zbog nedostatka podataka o primjeni kod ljudi, ALTUXERIN se ne smije uzimati tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se sitagliptin izlučuje u majčino mlijeko. Istraživanja na životinjama pokazala su da se sitagliptin izlučuje u mlijeko životinja. ALTUXERIN se ne smije uzimati tokom dojenja.

Plodnost

Podaci iz istraživanja na životinjama ne pokazuju da liječenje sitagliptinom ima učinak na plodnost mužjaka i ženki. Nema podataka kod ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

ALTUXERIN ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ipak, kod upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama treba uzeti u obzir da su pri primjeni ovoga lijeka prijavljene omaglica i somnolencija.

Pacijente se također mora upozoriti na rizik od hipoglikemije kad se ALTUXERIN uzima u kombinaciji sa sulfonilurejom ili sa inzulinom.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Prijavljena su ozbiljna neželjena dejstva uključujući pankreatitis i reakcije preosjetljivosti. Hipoglikemija je prijavljena kod primjene u kombinaciji sa sulfonilurejom (4,7%-13,8%) i inzulinom (9,6%) (pogledati dio 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva navedena su u daljem tekstu (Tabela 1) i razvrstana po klasifikaciji organskih sistema i učestalosti. Učestalosti su definisane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 1. Učestalost neželjenih dejstava utvrđenih iz placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja sitagliptina kao monoterapije i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Neželjeno dejstvo	Učestalost neželjenog dejstva
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
trombocitopenija	rijetko
Poremećaji imunološkog sistema	
reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke odgovore ^{*,†}	nepoznata učestalost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
hipoglikemija [†]	često
Poremećaji nervnog sistema	
glavobolja	često
omaglica	manje često
Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i medijastinuma	
intersticijska bolest pluća [*]	nepoznata učestalost
Poremećaji probavnog sistema	
konstipacija	manje često
povraćanje [*]	nepoznata učestalost
akutni pankreatitis ^{*,†,‡}	nepoznata učestalost
hemoragijski i nekrotizirajući pankreatitis sa ili bez smrtnog ishoda ^{*,†}	nepoznata učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
pruritus [*]	manje često
angioedem ^{*,†}	nepoznata učestalost
osip ^{*,†}	nepoznata učestalost
urtikarija ^{*,†}	nepoznata učestalost
kožni vaskulitis ^{*,†}	nepoznata učestalost
eksfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom ^{*,†}	nepoznata učestalost
bulozni pemfigoid [*]	nepoznata učestalost
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
artralgija [*]	nepoznata učestalost
mialgija [*]	nepoznata učestalost
bol u leđima [*]	nepoznata učestalost
artropatija [*]	nepoznata učestalost

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	
oštećenje funkcije bubrega*	nepoznata učestalost
akutno zatajenje bubrega*	nepoznata učestalost

* Neželjena dejstva su otkrivena praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet.

† Pogledati dio 4.4.

‡ Pogledati dio „Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti TECOS“ u nastavku.

Opis odabranih neželjenih dejstava

Kao dodatak naprijed opisanim neželjenim dejstvima povezanim sa uzimanjem lijeka, neželjena dejstva prijavljena bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost sa liječenjem i koja se javljaju kod barem 5% pacijenata i češće kod pacijenata liječenih sitagliptinom uključivala su infekciju gornjeg respiratornog trakta i nazofaringitis. Dodatna neželjena dejstva prijavljena bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost sa liječenjem koja su se pojavila češće kod pacijenata liječenih sitagliptinom (nisu dostigla nivo od 5%, ali su se pojavljivala sa incidencijom > 0,5% višom sa sitagliptinom od one koju je imala kontrolna grupa) uključivala su osteoartritis i bol u ekstremitetima.

Neka neželjena dejstva su uočena češće u ispitivanjima kombinovane primjene sitagliptina sa drugim lijekovima za liječenje dijabetesa nego u ispitivanjima monoterapije sitagliptinom. To je uključivalo hipoglikemiju (učestalost vrlo česta sa kombinacijom sulfonilureje i metformina), influencu (česta sa inzulinom (sa ili bez metformina)), mučnina i povraćanje (česta sa metforminom), flatulencija (česta sa metforminom ili pioglitazonom), konstipacija (česta sa kombinacijom sulfonilureje i metformina), periferni edem (česta sa pioglitazonom ili kombinacijom pioglitazona i metformina), somnolencija i dijareja (manje česta sa metforminom) i suha usta (manje česta sa inzulinom (sa ili bez metformina)).

Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti TECOS

Ispitivanje procjene kardiovaskularnog ishoda kod primjene sitagliptina (engl. Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin, TECOS) uključivalo je 7332 pacijenta liječena sitagliptinom u dozi od 100 mg na dan (ili 50 mg na dan ako je početni eGFR bio ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) i 7339 pacijenata koji su primali placebo u populaciji pacijenata predviđenoj za liječenje. Obje terapije bile su dodatak standardnom liječenju usmjerenom na regionalne standardne vrijednosti HbA1c i faktore kardiovaskularnog (KV) rizika. Ukupna incidencija ozbiljnih neželjenih dejstava kod pacijenata liječenih sitagliptinom bila je slična onoj kod pacijenata koji su primali placebo.

U populaciji pacijenata predviđenoj za liječenje, incidencija teške hipoglikemije među pacijentima koji su na početku ispitivanja primjenjivali inzulin i/ili sulfonilureju iznosila je 2,7% kod pacijenata liječenih sitagliptinom te 2,5% kod onih koji su primali placebo; incidencija teške hipoglikemije među pacijentima koji nisu primjenjivali inzulin i/ili sulfonilureju na početku ispitivanja iznosila je 1,0% kod pacijenata liječenih sitagliptinom te 0,7% kod onih koji su primali placebo. Incidencija neovisno potvrđenih događaja pankreatitisa iznosila je 0,3% kod pacijenta liječenih sitagliptinom i 0,2% kod onih koji su primali placebo.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku

Odobreno
ALMBIH
19.7.2023.

sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima zdravim ispitanicima davane su jednokratne doze do najviše 800 mg sitagliptina. U jednom ispitivanju pri dozi od 800 mg sitagliptina uočeno je minimalno produženje QTc-intervala koje se ne smatra klinički značajnim. Nema iskustva sa dozama većim od 800 mg u kliničkim ispitivanjima. U ispitivanjima višekratnih doza faze I nisu primijećena o dozi ovisna klinički značajna neželjena dejstva sitagliptina sa dozama do najviše 600 mg na dan tokom perioda do 10 dana, odnosno u dozi od 400 mg na dan tokom perioda do 28 dana. U slučaju predoziranja treba primijeniti uobičajene potporne mjere, npr. ukloniti neapsorbirani materijal iz gastrointestinalnog trakta, uvesti kliničko praćenje (uključujući i EKG) i po potrebi započeti potpurnu terapiju. Sitagliptin se manjim dijelom može ukloniti dijalizom. U kliničkim ispitivanjima hemodijalizom u trajanju od 3-4 sata uklonjeno je približno 13,5% doze lijeka. Produženje hemodijalize može se razmotriti ako je to klinički opravdano. Nije poznato da li se sitagliptin može ukloniti peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, inhibitori dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4), ATC oznaka: A10BH01.

Mehanizam djelovanja

ALTUXERIN pripada grupi oralnih antihyperglikemijskih lijekova koji se zovu inhibitori dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4). Poboljšana regulacija glikemije uočena s ovim lijekom vjerovatno je posredovana povišenjem nivoa aktivnih inkretinskih hormona. Inkretinski hormoni, uključujući peptid-1 nalik glukagonu (engl. glucagon-like peptide-1, GLP-1) te inzulotropni polipeptid ovisan o glukozu (engl. glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP), tokom dana se izlučuju u crijevima, a njihovi nivoi rastu nakon obroka. Inkretini su dio endogenog sistema koji učestvuje u fiziološkoj regulaciji homeostaze glukoze. Kad je koncentracija glukoze u krvi normalna ili povišena, GLP-1 i GIP povećavaju sintezu inzulina i njegovo otpuštanje iz beta ćelija gušterače putem intraćelijskih signalnih puteva koji uključuju ciklički AMP. U životinjskim modelima dijabetesa tipa 2 dokazano je da liječenje s GLP-1 ili inhibitorima DPP-4 poboljšava odgovor beta ćelija na glukozu te stimulira biosintezu i otpuštanje inzulina. S višim nivoima inzulina poboljšava se unos glukoze u tkiva. Uz to, GLP-1 snižava lučenje glukagona iz alfa ćelija gušterače. Zbog snižene koncentracije glukagona, uz istovremeno povišene nivoe inzulina, smanjuje se proizvodnja glukoze u jetri, što dovodi do sniženja nivoa glukoze u krvi. Učinci GLP-1 i GIP-a su ovisni o glukozu, tako da se pri niskim koncentracijama glukoze u krvi ne uočava stimulacija otpuštanja inzulina niti supresija lučenja glukagona putem GLP-1. I za GLP-1 i za GIP vrijedi da stimuliraju otpuštanje inzulina čim se nivo glukoze u krvi povisi iznad normalnih koncentracija. Nadalje, GLP-1 ne ometa normalan odgovor glukagona na hipoglikemiju. Aktivnost GLP-1 i GIP-a ograničava enzim DPP-4 koji brzo hidrolizira inkretinske hormone u neaktivne oblike. Sitagliptin sprečava hidrolizu inkretinskih hormona putem DPP-4, čime povećava koncentraciju aktivnih oblika GLP-1 i GIP-a u

plazmi. Podizanjem aktivnih inkretinskih nivoa, sitagliptin povećava otpuštanje inzulina i snižava nivoe glukagona ovisno o nivou glukoze. Kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 sa hiperglikemijom, ove promjene u nivoima inzulina i glukagona dovode do sniženja hemoglobina A1c (HbA1c) te nižih koncentracija glukoze u krvi natašte i poslije obroka. Mehanizam djelovanja sitagliptina ovisan je o glukozi i razlikuje se od mehanizma djelovanja sulfonilureja, koje pojačavaju lučenje inzulina čak i kada su nivoi glukoze u krvi niski i mogu dovesti do hipoglikemije kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i kod normalnih ispitanika. Sitagliptin je potentan i visoko selektivan inhibitor enzima DPP-4 te pri terapijskim koncentracijama ne inhibira njemu vrlo srodne enzime DPP-8 ili DPP-9.

U dvodnevnom ispitivanju kod zdravih ispitanika, sitagliptin primijenjen samostalno povisio je koncentracije aktivnog GLP-1, dok je metformin primijenjen samostalno povisio koncentracije aktivnog i ukupnog GLP-1 do sličnih vrijednosti. Istovremena primjena sitagliptina i metformina imala je dodatni učinak na koncentracije aktivnog GLP-1. Sitagliptin je povisio koncentracije aktivnog GIP-a, ali ne i metformin.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ukupno gledajući, sitagliptin je poboljšao regulaciju glikemije kod odraslih pacijenata sa dijabetesom tipa 2 kada se uzimao kao monoterapija ili u kombinovanom liječenju (pogledati Tabelu 2).

Provedena su dva ispitivanja kako bi se utvrdila djelotvornost i sigurnost monoterapije sitagliptinom. Liječenje sitagliptinom u dozi od 100 mg jedanput na dan kao monoterapija dovelo je do značajnih poboljšanja nivoa HbA1c, glukoze u plazmi natašte i 2 sata nakon obroka u odnosu na placebo u dva ispitivanja, od kojih je jedno trajalo 18 sedmica, a drugo 24 sedmice. Uočeno je poboljšanje zamjenskih markera funkcije beta ćelija, uključujući procjenu modela homeostaze beta (engl. Homeostasis Model Assessment- β , HOMA- β), omjer proinzulina i inzulina te mjere odgovora beta ćelija na osnovu testa podnošljivosti često uzorkovanih obroka. Incidencija hipoglikemije uočena kod pacijenata liječenih sitagliptinom bila je slična onoj u grupi koja je primala placebo. Ni u jednom ispitivanju nije došlo do povećanja tjelesne težine u odnosu na početnu kod pacijenata na terapiji sitagliptinom, dok je kod ispitanika koji su primali placebo došlo do malog smanjenja tjelesne težine.

Sitagliptin u dozi od 100 mg jedanput na dan doveo je do značajnih poboljšanja glikemijskih parametara u odnosu na placebo u dva 24-sedmična ispitivanja sitagliptina kao dodatne terapije, jednom u kombinaciji sa metforminom i jednom u kombinaciji sa pioglitazonom. Promjena tjelesne težine od početne vrijednosti bila je slična kod pacijenata liječenih sitagliptinom u odnosu na one koji su primali placebo. U ovim je ispitivanjima incidencija prijavljene hipoglikemije bila slična kod pacijenata liječenih sitagliptinom u odnosu na one koji su primali placebo.

U placebo kontrolisanom ispitivanju koje je trajalo 24 sedmice cilj je bio ocijeniti djelotvornost i sigurnost sitagliptina (100 mg jedanput na dan) dodanog glimepiridu ili glimepiridu u kombinaciji sa metforminom. Dodavanje sitagliptina glimepiridu ili kombinaciji glimepirida sa metforminom značajno je poboljšalo glikemijske parametre. Kod pacijenata liječenih sitagliptinom došlo je do blagog povećanja tjelesne težine u odnosu na pacijente koji su primali placebo.

U placebo kontrolisanom ispitivanju koje je trajalo 26 sedmica cilj je bio ocijeniti djelotvornost i sigurnost sitagliptina (100 mg jedanput na dan) kao dodatka kombinaciji pioglitazona i metformina. Dodavanje sitagliptina pioglitazonu i metforminu značajno je poboljšalo glikemijske parametre. Promjena tjelesne težine u odnosu na početnu bila je slična kod pacijenata liječenih sitagliptinom i onih koji su primali placebo. Incidencija hipoglikemije također je bila slična kod pacijenata liječenih sitagliptinom i onih koji su primali placebo.

U placebo kontrolisanom ispitivanju koje je trajalo 24 sedmice, cilj je bio ocijeniti djelotvornost i sigurnost sitagliptina (100 mg jedanput na dan) kao dodatka inzulinu (u stabilnoj dozi tokom najmanje 10 sedmica), sa metforminom ili bez njega (najmanje 1500 mg). Kod pacijenata koji su uzimali prethodno promiješani inzulin srednja vrijednost dnevne doze bila je 70,9 U/dan. Kod pacijenata koji su primali nemiješani inzulin (srednjedugog/dugog djelovanja) srednja vrijednost dnevne doze bila je 44,3 U/dan. Dodavanje sitagliptina inzulinu značajno je poboljšalo glikemijske parametre. Niti u jednoj grupi nije bilo značajnije promjene tjelesne težine u odnosu na početnu.

U placebo kontrolisanom faktorijalnom ispitivanju početne terapije koje je trajalo 24 sedmice, sitagliptin u dozi od 50 mg dvaput na dan u kombinaciji sa metforminom (500 mg ili 1000 mg dvaput na dan) doveo je do značajnih poboljšanja glikemijskih parametara u odnosu na monoterapiju svakim od tih lijekova. Smanjenje tjelesne težine u grupi koja je uzimala kombinaciju sitagliptina i metformina bilo je slično onomu uočenom u grupi koja je uzimala samo metformin ili placebo; kod pacijenata koji su uzimali samo sitagliptin nije bilo promjene u odnosu na početne vrijednosti. Incidencija hipoglikemije bila je slična u svim liječenim grupama.

Tabela 2. Rezultati HbA1c u placebo kontrolisanim ispitivanjima monoterapije i kombinovane terapije*

Ispitivanje	Srednja vrijednost početnog HbA1c (%)	Srednja vrijednost promjene u odnosu na početni HbA1c (%) [†]	Srednja vrijednost promjene HbA1c (%) [†] nakon korekcije u odnosu na placebo (95% CI)
Ispitivanja monoterapije			
sitagliptin 100 mg jedanput na dan [§] (n=193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8; -0,4)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan [¶] (n=229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0; -0,6)
Ispitivanja kombinovane terapije			
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dosadašnjoj terapiji metforminom [¶] (n=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8; -0,5)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dosadašnjoj terapiji pioglitazonom [¶] (n=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dosadašnjoj terapiji glimepiridom [¶] (n=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8; -0,3)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dosadašnjoj terapiji glimepiridom+ metforminom [¶] (n=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dosadašnjoj terapiji pioglitazonom + metforminom [#] (n=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0; -0,5)
početna terapija (dvaput na dan) [¶] : sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (n=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8; -1,3)

početna terapija (dvaput na dan) [‡] : sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (n=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3; -1,8)
sitagliptin 100 mg jedanput na dan dodan dosadašnjoj terapiji inzulinom (+/- metformin) [‡] (n=305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 [¶] (-0,7; -0,4)

* Populacija svih liječenih pacijenata (analiza po planiranom planu ispitivanja, engl. intention-to-treat analysis).

† Srednje vrijednosti najmanjih kvadratnih grešaka prilagođenih prema dosadašnjoj antihiperглиkemijskoj terapiji i vrijednosti na početku liječenja.

‡ p < 0,001 u odnosu na placebo ili placebo + kombinaciju lijekova.

§ HbA1c (%) u 18. sedmici.

¶ HbA1c (%) u 24. sedmici.

HbA1c (%) u 26. sedmici.

¶ Srednje vrijednosti najmanjih kvadratnih grešaka prilagođenih s obzirom na primjenu metformina pri 1. posjeti (da/ne), primjenu inzulina pri 1. posjeti (prethodno promiješani naspram nemiješanog [srednjedugog ili dugog djelovanja]) i vrijednost na početku liječenja. Interakcije istovremenog liječenja (metforminom i inzulinom) nisu bile značajne (p > 0,10).

U aktivno (metforminom) kontrolisanom ispitivanju koje je trajalo 24 sedmice ispitivana je djelotvornost i sigurnost sitagliptina u dozi od 100 mg jedanput na dan (n=528) u odnosu na metformin (n=522) kod pacijenata kod kojih glikemija nije odgovarajuće kontrolisana samo dijetom i fizičkom aktivnošću, a koji nisu na antihiperглиkemijskoj terapiji (bez terapije najmanje 4 mjeseca). Srednja vrijednost doze metformina bila je približno 1900 mg na dan. Sniženje HbA1c u odnosu na srednje početne vrijednosti od 7,2% iznosilo je -0,43% za sitagliptin i -0,57% za metformin (analiza po realiziranom planu ispitivanja, engl. per protocol analysis). Ukupna incidencija gastrointestinalnih neželjenih dejstava za koje se smatralo da su povezana sa lijekom bila je 2,7% kod pacijenata liječenih sitagliptinom u odnosu na 12,6% kod pacijenata liječenih metforminom. Incidencija hipoglikemije nije se značajno razlikovala između liječenih grupa (sitagliptin 1,3%, metformin 1,9%). Tjelesna težina u obje grupe smanjila se u odnosu na početne vrijednosti (sitagliptin - 0,6 kg, metformin -1,9 kg).

U ispitivanju u kojem se upoređivala djelotvornost i sigurnost dodatnog liječenja sitagliptinom u dozi od 100 mg jedanput na dan u odnosu na glipizid (sulfonilureja) kod pacijenata kod kojih glikemija nije odgovarajuće kontrolisana monoterapijom metforminom, sitagliptin i glipizid bili su slično djelotvorni u snižavanju HbA1c. Srednja vrijednost doze glipizida u usporednoj grupi bila je 10 mg na dan, a približno 40% pacijenata trebalo je dozu od ≤ 5 mg/dan glipizida tokom cijelog ispitivanja. Međutim, zbog manjka djelotvornosti liječenje je prekinulo više pacijenata u grupi na sitagliptinu nego u onoj na glipizidu. Pacijenti liječeni sitagliptinom imali su značajno smanjenje srednje vrijednosti tjelesne težine (-1,5 kg) u odnosu na početne vrijednosti, dok je kod pacijenata koji su liječeni glipizidom zabilježeno značajno povećanje srednje vrijednosti tjelesne težine (+1,1 kg). U ovom ispitivanju se omjer proinzulina i inzulina, pokazatelj djelotvornosti sinteze i otpuštanja inzulina, poboljšao kod liječenja sitagliptinom, a pogoršao kod liječenja glipizidom. Incidencija hipoglikemije u grupi na sitagliptinu (4,9%) bila je značajno niža od one u grupi na glipizidu (32,0%).

U placebo kontrolisanom ispitivanju koje je trajalo 24 sedmice i uključivalo 660 pacijenata ispitivane su djelotvornost sitagliptina u uštedi inzulina i sigurnost primjene sitagliptina (100 mg jedanput na dan) dodanog glargin inzulinu sa metforminom (najmanje 1500 mg) ili bez njega tokom intenziviranja inzulinske terapije. Početna vrijednost HbA1c bila je 8,74%, a početna doza inzulina 37 IU/dan. Pacijenti su dobili uputstva da titriraju dozu glargin inzulina u skladu sa vrijednostima glukoze u krvi iz jagodice prsta natašte. U 24. sedmici porast dnevne doze inzulina iznosio je 19

IU/dan kod pacijenata liječenih sitagliptinom, a 24 IU na dan kod pacijenata koji su primali placebo. Sniženje vrijednosti HbA1c kod pacijenata liječenih sitagliptinom i inzulinom (sa metforminom ili bez njega) iznosilo je -1,31% u poređenju sa -0,87% kod pacijenata koji su liječeni placebom i inzulinom (sa metforminom ili bez njega), što predstavlja razliku od -0,45% [95 % CI: -0,60; -0,29]. Incidencija hipoglikemije bila je 25,2% kod pacijenata liječenih sitagliptinom i inzulinom (sa metforminom ili bez njega), a 36,8% kod pacijenata koji su liječeni placebom i inzulinom (sa metforminom ili bez njega). Ta je razlika nastala uglavnom zbog većeg postotka pacijenata u grupi koja je primala placebo koji su imali 3 ili više epizoda hipoglikemije (9,4 naspram 19,1%). Nije bilo razlike u incidenciji teške hipoglikemije.

Jedno ispitivanje u kojem se upoređivao sitagliptin u dozi od 25 ili 50 mg jedanput na dan sa glipizidom u dozi od 2,5 do 20 mg/dan provedeno je kod pacijenata sa umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega. U to su ispitivanje uključena 423 pacijenta sa hroničnim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min). Nakon 54 sedmice liječenja prosječno sniženje HbA1c u odnosu na početne vrijednosti iznosilo je -0,76% uz sitagliptin te -0,64% uz glipizid (analiza po realiziranom planu ispitivanja). U ovom je ispitivanju profil djelotvornosti i sigurnosti sitagliptina u dozi od 25 ili 50 mg jedanput na dan općenito bio sličan onom uočenom u drugim ispitivanjima monoterapije kod pacijenta sa normalnom funkcijom bubrega. Incidencija hipoglikemije u grupi na sitagliptinu (6,2%) bila je značajno niža nego u grupi na glipizidu (17,0%). Postojala je i značajna razlika između grupa u pogledu promjene početne tjelesne težine (sitagliptin -0,6 kg, glipizid +1,2 kg).

Drugo ispitivanje u kojem se upoređivao sitagliptin u dozi od 25 mg jedanput na dan sa glipizidom u dozi od 2,5 do 20 mg/dan provedeno je kod 129 pacijenata u završnoj fazi bubrežne bolesti koji su bili na dijalizi. Nakon 54 sedmice srednja vrijednost sniženja HbA1c u odnosu na početne vrijednosti bila je -0,72% uz sitagliptin te -0,87% uz glipizid. U ovom je ispitivanju profil djelotvornosti i sigurnosti sitagliptina u dozi od 25 mg jedanput na dan općenito bio sličan onom uočenom u drugim ispitivanjima monoterapije kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. Incidencija hipoglikemije nije se značajno razlikovala između liječenih grupa (sitagliptin 6,3%, glipizid 10,8%).

U drugom ispitivanju u koje je uključen 91 pacijent sa dijabetesom tipa 2 i hroničnim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min), sigurnost i podnošljivost liječenja sitagliptinom u dozi od 25 ili 50 mg jedanput na dan općenito su bile slične placebo. Osim toga, nakon 12 sedmica srednja vrijednost sniženja HbA1c (sitagliptin -0,59%, placebo -0,18%) i glukoze u krvi natašte (sitagliptin -25,5 mg/dl, placebo -3,0 mg/dl) općenito je bila slična onoj uočevoj u ostalim ispitivanjima monoterapije kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (pogledati dio 5.2).

Ispitivanje TECOS bilo je randomizovano ispitivanje provedeno kod 14671 pacijenta, koji pripadaju populaciji pacijenata predviđenoj za liječenje, sa vrijednostima HbA1c od $\geq 6,5$ do 8,0% i potvrđenom KV bolesti te su primali sitagliptin (7332) u dozi od 100 mg na dan (ili 50 mg na dan ako je početni eGFR bio ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) ili placebo (7339) kao dodatak standardnom liječenju usmjerenom na regionalne standardne vrijednosti HbA1c i faktore KV rizika. U ispitivanje se nisu smjeli uključiti pacijenti kojima je eGFR bio < 30 ml/min/1,73 m². Ispitivana populacija uključivala je 2004 pacijenta u dobi od ≥ 75 godina te 3324 pacijenta sa oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Tokom ispitivanja, ukupna procijenjena srednja vrijednost (SD) razlike u vrijednosti HbA1c između grupe liječene sitagliptinom i one koja je primala placebo iznosila je 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); p < 0,001. Primarna kardiovaskularna mjera ishoda bila je sastavljena od prvog nastupa smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda, ili

hospitalizacije zbog nestabilne angine. Sekundarne kardiovaskularne mjere ishoda uključivale su prvi nastup smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili nastup moždanog udara bez smrtnog ishoda; prva pojava pojedinih elemenata primarne mjere ishoda; smrt zbog bilo kojeg uzroka; te hospitalizaciju zbog kongestivnog zatajenja srca.

Nakon medijana praćenja od 3 godine, sitagliptin kao dodatak standardnom liječenju nije povećao rizik od značajnih štetnih kardiovaskularnih događaja niti rizik od hospitalizacije zbog zatajenja srca kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 u poređenju sa standardnim liječenjem bez sitagliptina (Tabela 3).

Tabela 3. Stope objedinjenih kardiovaskularnih ishoda i ključnih sekundarnih ishoda

	sitagliptin 100 mg		Placebo		Omjer hazarda (95% CI)	p-vrijednost. †
	N (%)	Stopa incidencije na 100 pacijent- godina*	N (%)	Stopa incidencije na 100 pacijent- godina*		
Analiza u populaciji pacijenata predviđenoj za liječenje						
Broj pacijenata	7332		7339			
Primarna objedinjena mjera ishoda (smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog	839	4,1	851	4,2	0,98 (0,89-	<0,001
Sekundarna objedinjena mjera ishoda (smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar bez	745	3,6	746	3,6	0,99 (0,89 -	<0,001
Sekundarni ishod						
Smrt zbog kardiovaskularnog	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 -	0,711
Svi slučajevi infarkta miokarda (sa smrtnim ishodom i bez njega)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 -	0,487
Svi slučajevi moždanog udara (sa smrtnim	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 -	0,760
Hospitalizacija zbog nestabilne angine	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 -	0,419
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 -	0,875
Hospitalizacija zbog zatajenja srca‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 -	0,983

* Stopa incidencije na 100 pacijent-godina izračunava se kao $100 \times$ (ukupan broj pacijenata koji imaju ≥ 1 događaja tokom primjenjivog perioda izloženosti po ukupnom broju pacijent-godina praćenja).

† Na osnovu Coxovog modela stratificiranog prema regijama. Za objedinjene mjere ishoda, p- vrijednosti odgovaraju ispitivanju inferiornosti kojim se želi dokazati da je omjer hazarda manji od 1,3. Za sve ostale mjere ishoda, p-vrijednosti odgovaraju ispitivanju razlika u omjerima hazarda.

‡ Analiza hospitalizacije zbog zatajenja srca prilagođena je za zatajenje srca u anamnezi

na početku ispitivanja.
Pedijatrijska populacija

Evropska agencije za lijekove odgodila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja sitagliptina u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za dijabetes mellitus tipa 2 (pogledati dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene doze od 100 mg kod zdravih ispitanika sitagliptin se brzo apsorbira, a najviše koncentracije u plazmi (medijan t_{max}) nastupaju 1 do 4 sata nakon primjene doze; srednja vrijednost AUC sitagliptina u plazmi bila je $8,52 \mu M \cdot h$, a C_{max} 950 nM. Apsolutna bioraspoloživost sitagliptina je približno 87%. Obzirom da istovremeno uzimanje sitagliptina sa punomasnim obrokom nema učinka na farmakokinetiku, ALTUXERIN se može uzimati sa hranom ili bez nje.

AUC sitagliptina u plazmi povećava se proporcionalno dozi. Proporcionalnost dozi nije utvrđena za C_{max} i C_{24h} (povećanje C_{max} je bilo veće, a C_{24h} manje od povećanja proporcionalnog dozi).

Distribucija

Srednji volumen distribucije sitagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene jednokratne intravenske doze od 100 mg kod zdravih ispitanika je približno 198 litara. Udio sitagliptina reverzibilno vezanog za proteine plazme je nizak (38%).

Biotransformacija

Sitagliptin se primarno eliminira neizmijenjen mokraćom, a tek manji dio se metabolizira. Približno 79% sitagliptina u neizmijenjenom obliku izluči se mokraćom.

Nakon peroralne primjene doze [^{14}C] sitagliptina približno 16% radioaktivnosti izluči se u obliku metabolita sitagliptina. Otkriveno je šest metabolita u tragovima i ne očekuje se da oni doprinose inhibicijskoj aktivnosti sitagliptina u plazmi na DPP-4. Istraživanja in vitro ukazuju na to da je za ograničeni metabolizam sitagliptina primarno odgovoran CYP3A4, uz doprinos CYP2C8.

In vitro podaci pokazali su da sitagliptin nije inhibitor CYP izoenzima CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ili 2B6 te da nije induktor CYP3A4 i CYP1A2.

Eliminacija

Nakon peroralne doze [^{14}C]sitagliptina zdravim ispitanicima približno 100% primijenjene radioaktivnosti eliminiralo se stolicom (13%) ili mokraćom (87%) unutar jedne sedmice od doziranja. Pravidni terminalni $t_{1/2}$ sitagliptina nakon peroralne doze od 100 mg bio je približno 12,4 sata. Akumulacija sitagliptina nakon višekratnih doza je minimalna. Bubrežni klirens sitagliptina bio je približno 350 ml/min.

Eliminacija sitagliptina se primarno odvija izlučivanjem putem bubrega i uključuje aktivnu tubularnu sekreciju. Sitagliptin je supstrat humanog organskog anionskog transportera-3 (hOAT-3) koji bi mogao biti uključen u eliminaciju sitagliptina putem bubrega. Dosad nije utvrđen klinički značaj hOAT-3 u transportu sitagliptina. Sitagliptin je također supstrat p-glikoproteina koji bi također mogao posredovati u eliminaciji sitagliptina putem bubrega. Međutim, ciklosporin, inhibitor p-glikoproteina, nije smanjio bubrežni klirens sitagliptina. Sitagliptin nije supstrat transportera OCT2 ili OAT1 ili PEPT1/2. In vitro sitagliptin nije inhibirao transport posredovan OAT3

(IC50=160 μ M) ili p-glikoproteinom (do 250 μ M) pri terapijski značajnim koncentracijama u plazmi. U jednom kliničkom ispitivanju sitagliptin je imao mal učinak na koncentracije digoksina u plazmi, što ukazuje da bi sitagliptin mogao biti blagi inhibitor p-glikoproteina.

Karakteristike pacijenata

Farmakokinetika sitagliptina u načelu je slična kod zdravih ispitanika i pacijenata sa dijabetesom tipa 2.

Oštećenje funkcije bubrega

U provedenom otvorenom ispitivanju primjene jedne doze lijeka utvrđivala se farmakokinetika snižene doze sitagliptina (50 mg) kod pacijenata sa različitim stepenovima hroničnog oštećenja funkcije bubrega u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike. U ispitivanje su uključeni pacijenti sa blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, kao i pacijenti na hemodijalizi u završnoj fazi bubrežne bolesti. Osim toga, pomoću populacijskih farmakokinetičkih analiza procijenjeni su učinci oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku sitagliptina kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući završnu fazu bubrežne bolesti).

U poređenju sa zdravim kontrolnim ispitanicima, kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (GFR od ≥ 60 do < 90 ml/min) i pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 45 do < 60 ml/min) AUC sitagliptina u plazmi je bio povišen 1,2 puta odnosno 1,6 puta. Obzirom da povećanja ovog reda nisu klinički značajna, kod ovih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze.

AUC sitagliptina u plazmi bio je povišen približno 2 puta kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 30 do < 45 ml/min) i približno 4 puta kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min), uključujući pacijente na hemodijalizi u završnoj fazi bubrežne bolesti. Sitagliptin se manjim dijelom uklanjao hemodijalizom (13,5% tokom hemodijalize u trajanju 3 do 4 sata započete 4 sata nakon primjene doze). Kako bi se postigle koncentracije sitagliptina u plazmi slične onima kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, preporučuje se primjena nižih doza lijeka kod pacijenata s GFR-om < 45 ml/min (pogledati dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze lijeka ALTUXERIN kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat ≤ 9). Nema kliničkog iskustva kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat > 9). Međutim, obzirom da se sitagliptin primarno eliminira putem bubrega, ne očekuje se da će teško oštećenje funkcije jetre utjecati na farmakokinetiku sitagliptina.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze s obzirom na dob. Prema analizi podataka populacijske farmakokinetike faze I i faze II, dob nema klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku sitagliptina. Stariji ispitanici (65 do 80 godina) imali su približno 19% više koncentracije sitagliptina u plazmi u odnosu na mlađe ispitanike.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja sitagliptina kod pedijatrijskih pacijenata.

Druge karakteristike pacijenata

Nije potrebno prilagođavanje doze s obzirom na spol, rasu ili indeks tjelesne mase

(ITM). Prema kompozitnoj analizi farmakokinetičkih podataka faze I kao i podataka o populacijskoj farmakokinetici faze I i faze II, ove karakteristike pacijenata nemaju klinički značajnog učinka na farmakokinetiku sitagliptina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksično djelovanje na bubrege i jetru uočeno je kod glodavaca pri 58 puta većoj sistemskoj izloženosti lijeku od nivoa izloženosti kod ljudi, dok je nivo bez učinka utvrđen pri 19 puta većem od nivoa izloženosti kod ljudi. Kod štakora su uočene abnormalnosti na sjekutićima pri nivoima izloženosti 67 puta višim od kliničke izloženosti; u 14-sedmičnom ispitivanju na štakorima utvrđeno je da nivo bez učinka, s obzirom na ovaj nalaz, predstavlja izloženost 58 puta veću od nivoa kliničke izloženosti. Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude. Prolazni fizički znakovi povezani sa liječenjem, od kojih neki upućuju na neurotoksičnost, poput disanja otvorenih usta, salivacije, povraćanja bijele pjene, ataksije, drhtanja, smanjene aktivnosti i/ili pogrbljenog držanja tijela, uočeni su kod pasa pri nivoima izloženosti otprilike 23 puta većim od nivoa kliničke izloženosti. Histološki je, osim toga, uočena neznatna ili vrlo mala degeneracija skeletnih mišića pri dozama koje su dovele do sistemske izloženosti oko 23 puta veće od nivoa izloženosti kod ljudi. Nivo bez učinka za ove nalaze bio je pri nivou izloženosti 6 puta većem od nivoa kliničke izloženosti.

Sitagliptin se u pretkliničkim istraživanjima nije pokazao genotoksičnim. Kod miševa nije bio karcinogen. Kod štakora je uočena povećana incidencija adenoma i karcinoma jetre pri sistemskoj izloženosti 58 puta većoj od nivoa izloženosti kod ljudi. Obzirom da je utvrđena korelacija između hepatotoksičnosti i nastanka neoplazija u jetri štakora, pri tako visokoj dozi vjerovatno je povećana incidencija tumora jetre posljedica hroničnog toksičnog djelovanja na jetru. Obzirom da su sigurnosne granice visoke (19 puta više od nivoa bez učinka), ove se neoplastičke promjene ne smatraju značajnim za situaciju kod ljudi.

Kod mužjaka i ženki štakora koji su sitagliptin dobivali prije i tokom parenja nisu primijećeni štetni učinci na plodnost.

Sitagliptin nije pokazao štetne učinke u istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja provedenog na štakorima.

Istraživanja reproduktivne toksičnosti ukazala su na neznatno veću incidenciju prenatalnih malformacija rebra povezanih sa liječenjem (nedostatak, nerazvijenost i valovita rebra) u mladunčadi štakora pri sistemskoj izloženosti 29 puta većoj od nivoa izloženosti kod ljudi. Toksičnost za majku viđena je kod ženki kunića pri nivoima izloženosti 29 puta većim od nivoa izloženosti kod ljudi. Obzirom da je granica sigurnosti visoka, ovi nalazi ne upućuju na to da postoji značajan rizik za reprodukciju kod ljudi. Sitagliptin se u znatnim količinama izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji (omjer mlijeko/plazma: 4:1).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:

kalcij hidrogenfosfat, bezvodni (E341)
celuloza, mikrokristalna (E460)
kroskarmelozanatrij (E468)
magnezij stearat (E470b)
natrij stearylumarat

Film ovojnica:

hipromeloza (E464)
hidroksipropil celuloza (E463) [može sadržavati siliku]

makrogol (E1521)
titanij dioksid (E171) željezo oksid, žuti (E172)
željezo oksid, crveni (E 172)
željezo oksid, crni (E172) (odnosi se samo na jačinu od 100 mg)
talk (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek se čuva na temperaturi do 25 C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PE/PVDC//Al blister

OPA/Al/PVC//Al blister

Altuxerin je dostupan u pakovanju od 30 (3x10) filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je odložiti u skladu sa nacionalnim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o.Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

IME I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)

Lek farmacevtska družba d.d.,
Trimlini ,Lendava ,Slovenija

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Altuxerin 25 mg filmom obložena tableta; 30 filmom obloženih tableta (PVC/PE/PVDC//Al blister) u kutiji; reg.br.: 04-07.3-1-11926/20 od 11.10.2022. datum reg.: 11.10.2022.

Altuxerin 25 mg filmom obložena tableta; 30 filmom obloženih tableta (OPA/Al/PVC//Al blister) u kutiji; reg.br.: 04-07.3-1-11927/20 od 11.10.2022. datum reg.: 11.10.2022.

Altuxerin 50 mg filmom obložena tableta; 30 filmom obloženih tableta (PVC/PE/PVDC//Al blister) u kutiji; reg.br.: 04-07.3-1-11929/20 od 11.10.2022. datum reg.: 11.10.2022.

Altuxerin 50 mg filmom obložena tableta; 30 filmom obloženih tableta (OPA/Al/PVC//Al blister) u kutiji; reg.br.: 04-07.3-1-11928/20 od 11.10.2022. datum reg.: 11.10.2022.

Altuxerin 100 mg filmom obložena tableta; 30 filmom obloženih tableta (PVC/PE/PVDC//Al blister) u kutiji; reg.br.: 04-07.3-1-11930/20 od 11.10.2022. datum reg.: 11.10.2022.

Altuxerin 100 mg filmom obložena tableta; 30 filmom obloženih tableta (OPA/Al/PVC//Al blister) u kutiji; reg.br.: 04-07.3-1-11931/20 od 11.10.2022. datum reg.: 11.10.2022.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Odobreno
ALMBIH
19.7.2023.

Jul, 2023

**Odobreno
ALMBIH
19.7.2023.**